

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

ISSN 0723-6913
26. Jahrgang · Heft 6
Juni 2008

Herausgegeben von

Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Kurt Kochsiek, Würzburg
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt
Prof. Dr. med. Jürgen Schölmerich, Regensburg
Prof. Dr. med. Clemens Unger, Freiburg

Gründungs-Herausgeber

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt
Prof. Dr. med. Dr. h. c. Paul Schölmerich, Mainz
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Gerhard Thews †

Redaktion

Dr. Annemarie Musch (verantwortlich)
Dr. Heike Oberpichler-Schwenk
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Telefon (0711) 25 82-234
Telefax (0711) 25 82-283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Internet: <http://www.arzneimitteltherapie.de>

Beirat

Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg
Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Rainer Kolloch, Bielefeld
Prof. Dr. med. Günter K. Krieglstein, Köln
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux, Wasserburg/Inn
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald
Prof. Dr. med. Klaus Lieb, Mainz
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. Martin Reincke, München
Prof. Dr. med. G. Riegger, Regensburg
Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Priv.-Doz. Dr. med. Antje Timmer, Freiburg
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

Chemical Abstracts
LA-Med geprüft 2006
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Asthmatherapie: Quo vadis? 191

Neue Arzneimittel in der Diskussion

Peter Reichardt, Bad Saarow, und Annemarie Musch, Stuttgart
Trabectedin 193
Therapie fortgeschrittener Weichteilsarkome im Erwachsenenalter

Zertifizierte Fortbildung 202



Übersicht

Thomas Frieling, Krefeld
Medikamentöse Therapie funktioneller Darmbeschwerden 204

Pharmakovigilanz

Silke Reddersen, Patty Hirsch, Eric Stricker, Jörg Zieger und Marcus Rall, Tübingen
Nächtliche Medikamentenverwechslung auf Intensivstation: Gabe eines Muskelrelaxans statt eines Betablockers 211

Fragen aus der Praxis

Gerd Luippold, Tübingen
Lipodystrophie als unerwünschte Arzneimittelwirkung? 214

Klinische Studien

Schlaganfall: GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten zu gefährlich 216
Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen: Nutzen von Carvedilol noch offen 217

Referiert & kommentiert

Therapiehinweise 219
Kongresse, Symposien, Konferenzen 223

Impressum 228

Asthmatherapie: Quo vadis?

Eine kausale Therapie steht bisher nicht zur Verfügung. Trotzdem zählt das Asthma bronchiale zu den gut behandelbaren Erkrankungen. Diesen Eindruck jedenfalls konnte man als Teilnehmer des 49. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (10. bis 12. April 2008 in Lübeck) gewinnen.

Voraussetzung für den Therapieerfolg ist allerdings, dass die aktuellen Leitlinien zur Asthmatherapie (GINA-Leitlinien [Global Initiative for Asthma]) eingehalten werden. Danach sind und bleiben inhalierbare Glucocorticoide (ICS) Mittel der ersten Wahl als antientzündliche Basistherapie. Kann damit die Asthmasymptomatik nicht ausreichend kontrolliert werden, besteht die Indikation für die zusätzliche Gabe eines langwirksamen Beta-2-Sympathomimetikums (LABA) in freier oder fester Kombination. Alternativen oder Additiva sind Anti-Leukotriene wie Montelukast und Theophyllin-Präparate mit verzögerter Wirkstofffreisetzung. Gelingt selbst durch die Kombination mehrerer Wirkstoffe keine befriedigende Einstellung, so besteht die Indikation für eine orale Glucocorticoid-Therapie, allerdings in der niedrigsten, zur Kontrolle der Asthmasymptomatik erforderlichen Dosis.

Für Patienten mit einem schweren allergischen Asthma bronchiale steht heute auch ein monoklonaler, gegen IgE gerichteter Antikörper, nämlich Omalizumab zur Verfügung.

Doch trotz adäquater medikamentöser Therapie persistieren die Symptome bei einem kleinen Teil der Patienten mit Asthma bronchiale. In solchen Situationen sollte zunächst immer die Compliance und die korrekte Inhalationstechnik überprüft werden, denn entsprechende Untersuchungen haben gezeigt, dass viele Patienten nur unzureichend in die korrekte Handhabung der Inhalationssysteme eingewiesen oder geschult sind.

Wenn das Asthma bronchiale „schwer behandelbar“ ist, so sollte auch an Komorbiditäten oder aggravierende Faktoren gedacht werden; denn es gibt eine Reihe von Begleiterkrankungen, die den Therapieerfolg beeinträchtigen. Dazu gehören die Sinusitis, der gastroösophageale Reflux, die Adipositas und ein Schlaf-Apnoe-Syndrom. Aber auch psychologische und psychiatrische Erkrankungen können eine Rolle spielen, beispielsweise eine psychogene Hyperventilation. Und dass die partikuläre Luftverschmutzung im Innenraum beispielsweise durch aktives und passives Rauchen oder im Außenbereich oder am Arbeitsplatz die Wirkungen der Asthma-Medikation beeinträchtigen können, ist allseits bekannt. Soweit wie möglich sollten deshalb solche Faktoren ausgeschaltet oder Begleiterkrankungen optimal behandelt werden.

Doch wenn alle diese therapeutischen Bemühungen nicht zum Erfolg führen, was bleiben dann noch für Möglichkeiten? Andere „alternative“ immunsupprimierende Therapiestrategien wie Methotrexat, Goldverbindungen, Hydroxochloroquin, Azathioprin, Ciclosporin oder Troleandomycin sind kaum wirksam. Diese Substanzen haben lediglich einen Glucocorticoid-sparenden Effekt. Auch Inhalationen mit Heparin und Furosemid sollten nur als individuelle Heilveruche in Einzelfällen durchgeführt werden.

Neue viel versprechende Therapiestrategien dagegen sind Interferon alfa und TNF-alpha-Antagonisten wie Etanercept. Interferon alfa wirkt als funktioneller Antagonist von Interleukin-4 und reduziert die Zahl und die Funktion der Th2-Zellen. Darüber hinaus hemmt die Substanz die Aktivität von Mastzellen und Eosinophilen. Auch TNF-alpha-Antagonisten hemmen Makrophagen, Mastzellen und Eosinophile und wirken somit der bronchialen Hyperreaktivität entgegen.

Doch wie sieht die Zukunft der Asthmatherapie aus? Eine solche wird sich, darüber sind sich die Experten einig, sehr viel stärker am individuellen Phänotyp orientieren; denn die immer bessere Phänotypisierung des Syndroms „Asthma“, wird in Zukunft eine auf den jeweiligen Phänotyp abgestimmte spezifische Therapie ermöglichen und zwar im Sinne einer zielgerichteten Therapie, wie sie bereits in die antitumoröse Therapie Einzug gehalten hat. Dazu gehören neben monoklonalen Antikörpern auch Inhibitoren von Interleukin-5 und TNF-alpha. Auch die Unterscheidung zwischen einer eosinophil und einer neutrophil dominierenden Schleimhautentzündung könnte zur Entwicklung neuer Strategien und somit zu einer Differenzialtherapie führen. Und eine Vakzinierung gegen Asthma bronchiale, die eine kausale Therapie darstellt, ist nach Meinung der Experten ebenfalls durchaus denkbar.

Ein ganz anderer, nämlich mechanischer Therapieansatz ist die interventionelle bronchoskopische Therapie, auch Thermoplastie genannt. Dabei wird thermische Energie auf die Bronchialwände appliziert. Durch die Hitze kommt es zu einer Reduktion der glatten Muskulatur. Erste Studien sind durchaus viel versprechend, das heißt, die Exazerbationsfrequenz im ersten Jahr konnte gesenkt werden. Allerdings wurde keine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion erreicht. Langzeiterfahrungen fehlen, um den Stellenwert dieses Verfahrens definitiv beurteilen zu können.

*Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg*

Trabectedin

Therapie fortgeschrittener Weichteilsarkome im Erwachsenenalter

Peter Reichardt, Bad Saarow, und Annemarie Musch, Stuttgart

Trabectedin (Yondelis[®], früher ET-743) wurde in Europa am 20. September 2007 zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Weichteilsarkom zugelassen, die auf die Therapie mit Anthracyclinen und Ifosfamid nicht mehr ansprechen oder denen diese Behandlungsoptionen beispielsweise aufgrund von Unverträglichkeiten nicht angeboten werden können.

In Phase-II-Studien wurden mehr als 500 Patienten mit Trabectedin behandelt; der überwiegende Teil der Behandelten litt an Leiomyo- oder Liposarkomen. Bei etwa der Hälfte der Patienten wurde durch die Behandlung mit Trabectedin eine Kontrolle der Tumorerkrankung erreicht. Das mediane Gesamtüberleben betrug etwa 12 Monate.

Mit der Zulassung von Trabectedin kann Patienten mit fortgeschrittenen Weichteilsarkomen erstmals seit 30 Jahren eine neue wirksame Behandlungsoption angeboten werden. Die Verträglichkeit der Therapie ist insgesamt gut; bestimmte Ausgangskriterien für die Behandlung mit Trabectedin sollten aber unbedingt beachtet werden, um schweren Toxizitäten vorzubeugen.

Arzneimitteltherapie 2008;26:193–201.

Weichteilsarkome

Weichteilsarkome (Soft tissue sarcomas, STS) sind relativ seltene Tumore und bedingen etwa 1% aller Krebserkrankungen bei Erwachsenen [1]. Unter dem Begriff Weichteilsarkome werden mehr als hundert Subtypen von Weichteilneoplasien zusammengefasst, zu den häufigsten zählen Liposarkome, Fibrosarkome, maligne fibröse Histiozytome, Synovialsarkome und Leiomyosarkome.

Im fortgeschrittenen und metastasierten Stadium der Erkrankung ist die Prognose der Patienten im Allgemeinen schlecht, so überleben die Patienten nach der Diagnose von Metastasen im Median nur 8 bis 12 Monate. Die zytostatische Chemotherapie ist in dieser Situation die Therapie

der Wahl, die Zahl der wirksamen Zytostatika ist jedoch begrenzt: Eingesetzt werden in erster Linie Doxorubicin oder Epirubicin und Ifosfamid, die Ansprechraten liegen bei 10 bis 25%. Durch die Kombination beider Wirkstoffe (Anthracyclin plus Ifosfamid) steigt zwar die Ansprechrate, ein Vorteil im Gesamtüberleben wurde bislang aber nicht gezeigt [2–6]. Die Anwendung der Zytostatika kann durch das jeweilige Nebenwirkungsprofil, beispielsweise die Kardiotoxizität von Doxorubicin und die Nephrotoxizität von Ifosfamid, eingeschränkt sein. Darüber hinaus stellt sich die dringende Frage nach Behandlungsalternativen für Patienten mit rezidivierter Erkrankung, die bereits mit Doxorubicin und/oder Ifosfamid behandelt wurden.

Eine wirksame Alternative konnte den Patienten lange Zeit nicht angeboten werden. Seit dem 20. September 2007 steht mit Trabectedin (Yondelis[®]) in Europa nun endlich ein neuer Arzneistoff für die Therapie zur Verfügung.

Pharmakologie

Pharmakodynamik

Trabectedin (Abb. 1) wurde ursprünglich aus der Seescheide *Ecteinascidia turbinata* (Abb. 2) isoliert [7]. Die Mechanismen, die zur Antitumorwirkung des Arzneistoffs füh-

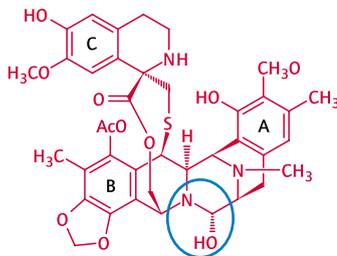


Abb. 1. Trabectedin: Das Ecteinascidin (Alkaloid) wurde ursprünglich aus der Seescheide *Ecteinascidia turbinata* isoliert [nach 7], zur Therapie wird der synthetische Wirkstoff eingesetzt.

Die Antitumorwirkung von Trabectedin ist vermutlich auf verschiedene Mechanismen zurückzuführen; wichtig für die kovalente Bindung an die DNS ist das Carbinolamin (blaue Markierung): Nach Säure-katalysierter Abspaltung von Wasser entsteht das reaktive Iminiumion, das mit der Aminogruppe von Guanin reagiert.

Priv.-Doz. Dr. med. Peter Reichardt, HELIOS Klinikum Bad Saarow, Chefarzt der Klinik für Innere Medizin III, Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, Leiter des Sarkom-zentrums Berlin-Brandenburg, Pieskower Straße 33, 15526 Bad Saarow, E-Mail: peter.reichardt@helios-kliniken.de
Dr. rer. nat. Annemarie Musch, Redaktion *Arzneimitteltherapie*, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart



Abb. 2. Ecteinascidia turbinata, Seescheide [Foto: PharmaMar]

ren, sind noch nicht vollständig verstanden, es scheinen jedoch verschiedene Wirkungsprinzipien dazu beizutragen [z. B. in 8–10]. Trabectedin interagiert mit der DNS, es bindet im Gegensatz zu anderen antineoplastischen Wirkstoffen, die an die DNS in der großen Furche der Helix binden, kovalent, aber reversibel an die kleine Furche (Abb. 3). Dabei bindet Trabectedin an das Stickstoff-Atom in Position 2 der Purinbase Guanin (Abb. 3), vorzugsweise in Sequenzen, die aus Purin-G-C (G: Guanosin; C: Cytidin) und Pyrimidin-G-G bestehen [11]. Die Bindung bezieht zwei der Untereinheiten von Trabectedin, die Ringe A und B, mit ein. Dies krümmt die DNS in Richtung der großen Furche, während der C-Ring aus der DNS-Helix herausragt und mit der Bindung von anderen Proteinen an die DNS interferiert. Die antitu-

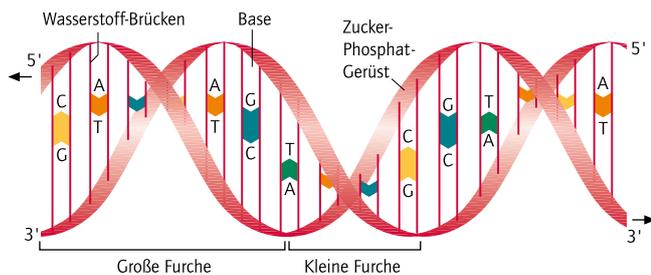
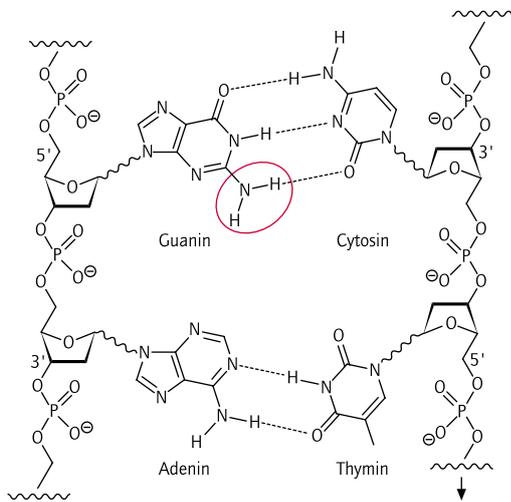


Abb. 3. Trabectedin bindet kovalent an N in Position 2 der Purinbase Guanin (rote Markierung in der Formel); es bindet im Gegensatz zu anderen Zytostatika, die mit der DNS interagieren, nicht in der großen, sondern in der kleinen Furche der DNS [nach Auterhoff, Knabe, Höltje, WVG, Stuttgart, 1994]

morale Wirkung von Trabectedin ist wahrscheinlich das Ergebnis dieser Beeinflussung der Bindung anderer Proteine an die DNS, insbesondere der Bindung von Transkriptionsfaktoren und DNS-Reparaturproteinen [12, 13]. Trabectedin verhindert die Aktivierung induzierbarer Gene wie c-jun und c-fos [14], die oftmals einen Co-Faktor für das abnorme Wachstum von Krebszellen darstellen. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Trabectedin die Progression von Zellen in der S-Phase des Zellzyklus verlangsamt und den Zellzyklus in der G2/M-Phase unterbricht. Letzteres wurde als Ergebnis einer p53-unabhängigen Apoptose erkannt [9, 13]. Zellen in der G1-Phase sind besonders sensitiv gegenüber der Wirkung von Trabectedin [15].

Die inhibitorischen Wirkungen von Trabectedin sind insbesondere von der Gegenwart zweier spezifischer DNS-Reparatursysteme abhängig, die als „global genome nucleotide excision repair“ (GG-NER) und „transcription-coupled nucleotide excision repair“ (TC-NER) bekannt sind. Zellen, denen funktionelle GG-NER und/oder TC-NER fehlen, sind gegenüber den zytotoxischen Wirkungen von Trabectedin resistent. Dies stellt eine Besonderheit von Trabectedin dar, da die Wirkung anderer DNS-bindender Zytotoxika durch die Gegenwart von funktionellen NER in den Zellen entweder vermindert oder nicht beeinflusst wird [16]. Trabectedin scheint an die Nukleasen zu binden, die in diese Reparaturmechanismen involviert sind, um sie somit unwirksam zu machen. Dies führt zu Einzelstrangbrüchen in der DNS, die für die Zellen letal sind [12, 13].

Pharmakokinetik

In Phase-I-Studien, in denen Patienten mit soliden Tumoren unterschiedliche Trabectedin-Dosierungen erhielten, wurde eine dosisproportionale Pharmakokinetik des Arzneistoffs gezeigt [z. B. 17–20].

Wichtige pharmakokinetische Daten von Trabectedin in der Dosierung, die in den Phase-II-Studien weiter untersucht wurde, wurden zunächst bei Patienten mit verschiedenen soliden Tumoren erhoben; sie konnten bei Patienten mit Weichteilsarkomen bestätigt werden (Tab. 1). Auffallend ist das hohe Verteilungsvolumen. Nach intravenöser Applikation wird Trabectedin stark an Plasmaproteine gebunden (94–98%). Das große Verteilungsvolumen von > 5000 l im Steady State weist auf eine weite Verteilung in peripheren Geweben hin [15].

Trabectedin wird vorwiegend in der Leber durch das Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzym 3A4 metabolisiert. Aber auch andere Isozyme einschließlich 2C9, 2C19, 2D6 und 2E1 sowie die Enzyme Uridin-diphospho-glucuronosyltransferase und Gluthathion-S-Transferase sind involviert [21]. In einer Studie mit acht Krebspatienten wurden sechs Metaboliten von Trabectedin im Urin und in den Fäzes identifiziert. Weniger als 1% einer applizierten Dosis wird unverändert im Urin oder in den Fäzes ausgeschieden. Nach der hepatischen Metabolisierung wird Trabectedin hauptsächlich über die Fäzes ausgeschieden, wobei 55,5% einer radioaktiv markierten Dosis in den Fäzes und 5,85% im Urin gefunden wurden [22].

Das Alter der Patienten scheint nach bislang vorliegenden Daten keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Trabectedin zu haben.

Tab. 1. Pharmakokinetische Daten von Trabectedin (Auswahl) – Ergebnisse aus Untersuchungen mit Tumorpatienten; Trabectedin (1,5 mg/m²) wurde i. v. als 24-Stunden-Infusion alle 3 Wochen gegeben (angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung) [nach 19, 20]

	Maximale Plasmakonzentration (C _{max}) [ng/ml]	AUC _{inf} [ng/h pro ml]	Clearance [l/h]	Verteilungsvolumen im Steady State V _{ss} [l]	Eliminationshalbwertszeit (t _{1/2}) [h]
Patienten mit soliden Tumoren					
1. Zyklus	1,8 ± 1,10	55 ± 25	59 ± 31	3 900 ± 1 900	89 ± 41
2. Zyklus	1,5 ± 1,10	52 ± 39	72 ± 44	3 900 ± 3 500	74 ± 59
Patienten mit Weichteilsarkom	1,14 ± 0,52	39,9 ± 16,6	36,7 ± 16,4	K. A.	K. A.
1. Zyklus					

K. A.: Keine Angaben

AUC: Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve, Gesamtplasmakonzentration

Tab. 2. Phase-II-Studien mit Trabectedin: Behandlung von Patienten mit Weichteilsarkomen

Studie	Therapieschema	Weichteilsarkome, Subtypen	Patienten [n]
Randomisierte Studie (Morgan JA, et al. ASCO 2007 [26])	1,5 mg/m ² , 24-Stunden-Infusion 3-wöchentlich 0,58 mg/m ² , 3-Stunden-Infusion wöchentlich in 3 von 4 Wochen	Liposarkome und Leiomyosarkome	270
EORTC-Studie (Le Cesne A, et al. 2005 [24])	1,5 mg/m ² , 24-Stunden-Infusion 3-wöchentlich	Weichteilsarkome, außer gastrointestinale Stromatumoren (GIST)	99
Französische Studie (Yovine A, et al. 2004 [25])	1,5 mg/m ² , 24-Stunden-Infusion 3-wöchentlich	Weichteilsarkome	54
US-Studie (Garcia-Carbonero R, et al. 2004 [23])	1,5 mg/m ² , 24-Stunden-Infusion 3-wöchentlich	Weichteilsarkome (außer GIST), Rhabdomyosarkome, Osteosarkome, Karcinosarkome, Kaposi-Sarkome und Mesotheliome	36

EORTC: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer

Zur Behandlung von Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen liegen keine Daten vor. Bei Patienten mit einer Creatinin-Clearance $\geq 34,4$ ml/min war die Pharmakokinetik von Trabectedin nicht relevant beeinflusst. Die Tatsache, dass Trabectedin weitgehend über die Fäzes ausgeschieden wird, würde dafür sprechen, dass eine Niereninsuffizienz die Pharmakokinetik von Trabectedin wahrscheinlich nicht beeinflusst. Trotzdem sollten Patienten eine Creatinin-Clearance von ≥ 30 ml/min aufweisen [Fachinformation Yondelis®]. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen kann die Trabectedin-Plasmakonzentration steigen.

Die zytotoxische Aktivität von Trabectedin steigt in Gegenwart von CYP-Enzyminhibitoren [21].

Wirksamkeit

In vier Phase-II-Studien wurde die Wirksamkeit von Trabectedin bei bereits vorbehandelten Patienten mit Weichteilsarkomen in fortgeschrittenem Krankheitsstadium untersucht.

Dabei wurden zwei der Therapieschemata, die sich aus den Phase-I-Studien ergeben hatten, näher untersucht. Es wurden insgesamt drei einarmige Studien durchgeführt, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit der 24-stündigen Infusion alle 3 Wochen (24-h; d1; q3wk) [23–25] näher zu untersuchen. Eine weitere, randomisierte Studie [26] verglich das Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil dieses Schemas mit demjenigen der wöchentlichen 3-stündigen Infusion (3-h; d1, 8, 15; q4wk). **Tabelle 2** zeigt die vier Studien im Überblick.

Trabectedin als 24-Stunden-Infusion 3-wöchentlich

In die drei Phase-II-Studien mit Trabectedin als 24-Stunden-Infusion wurden Patienten mit lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung eingeschlossen, bei denen trotz vorangegangener zytostatischer Chemotherapie ein Fortschreiten der Erkrankung oder eine rezidierte Erkrankung festgestellt wurde [23–25]. Patienten mit gastrointestinalen Stromatumoren konnten nicht eingeschlossen werden oder wurden getrennt ausgewertet.

Die Charakteristika der eingeschlossenen Patienten sind in **Tabelle 3** zusammengefasst. Ein großer Teil der Patienten hatte Leiomyosarkome oder Liposarkome.

Primärer Endpunkt war das Ansprechen auf die Therapie (WHO-Kriterien, 1979), das nach jedem zweiten Zyklus bestimmt wurde. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung und das Gesamtüberleben.

In den drei Studien erreichte ein Patient ein komplettes Ansprechen, partielles Ansprechen wurde bei 12 Patienten beobachtet (**Tab. 4**).

Die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung (TTP) lag im Median bei 2,7 (1,7–3,5) Monaten, das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) bei 2,3 (1,6–2,9) Monaten und das mediane Gesamtüberleben bei 10,3 (7,6–12,9) Monaten.

Trabectedin – wöchentliche vs. 3-wöchentliche Applikation

Auch in diese Phase-III-Studie wurden vorbehandelte Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Krankheitsstadium eingeschlossen; dies waren jedoch entsprechend der Einschlusskriterien ausschließlich Patienten mit Leiomyosarkom oder Liposarkom [26]. Alle Patienten

Tab. 3. Charakteristika der Patienten in Phase-II-Studien, die Trabectedin in der aufgrund von Phase-I-Ergebnissen empfohlenen Dosierung erhielten (1,5 mg/m², i. v., 24-Stunden-Infusion alle 3 Wochen) (Auswahl) [nach 23–25]

	Phase-II-Studie (n = 36) [23]	Phase-II-Studie (n = 54) [25]	Phase-II-Studie (n = 99) [24]
Alter, Median [Jahre]	48	48	53
ECOG, Performance Status [n]			
0	21 (58%)	26 (48%)	38 (36,5%)
1	15 (42%)	28 (52%)	66 (63,5%)
Tumorhistologie [n]			
Leiomyosarkom	13 (36%)	22 (41%)	43 (41%)
Liposarkom	10 (28%)	6 (11%)	10 (9,6%)
Synovialsarkom	6 (17%)	4 (7%)	18 (17,3%)
Vorangegangene Therapie mit zytostatischer Chemotherapie [n]			
1	16 (44%)	26 (48%)	78 (75%)
2	18 (50%)	15 (28%)	24 (23%)
≥ 3	2 (6%)	13 (24%)	2 (2%)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

hatten zuvor eine Behandlung mit Anthracyclinen und Ifosfamid erhalten und auf diese nicht angesprochen oder später einen erneuten Progress der Erkrankung oder ein Rezidiv erlitten. Die Patienten erhielten randomisiert Trabectedin in zwei unterschiedlichen Schemata:

- Wöchentliche Gabe von Trabectedin (i. v., 0,58 mg/m²; 3-h) über 3 Wochen eines insgesamt 4-wöchigen Zyklus (d1, 8, 15; q4wk)
- 3-wöchentliche Gabe von Trabectedin (i. v., 1,5 mg/m²; 24-h; d1, q3wk)

Eine Follow-up-Untersuchung fand alle 6 Wochen statt. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum Fortschreiten (TTP) der Erkrankung. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben.

Insgesamt wurden 270 Patienten behandelt, die Intention-to-treat-Gruppe bei wöchentlicher Trabectedin-Gabe schloss

134 Patienten ein, die bei 3-wöchentlicher Gabe 136 Patienten. Zwei Drittel der Patienten waren weiblich, etwa 90% waren Patienten mit weißer Hautfarbe. Das mediane Alter betrug 53 Jahre, 13,3% der Patienten waren 65 Jahre alt oder älter. Etwa zwei Drittel der Patienten litten an einem Leiomyosarkom und das andere Drittel an einem Liposarkom. Die meisten Patienten wiesen Metastasen (93%) auf. Im Median bestanden in jedem Studienarm 2 Metastasenloci, 32% der Patienten wiesen mehr als zwei Metastasenloci auf. Zusätzlich hatten zwei Drittel der Patienten (66,9%) einen Tumor von ≥ 50 mm im Durchmesser.

Die meisten Patienten (99,3%) hatten vorher sowohl Anthracycline als auch Ifosfamid erhalten, zwei Drittel der Patienten zusätzliche zytostatische Chemotherapeutika einschließlich Gemcitabin und Docetaxel. Etwa 50% der Patienten waren zudem auch bestrahlt worden.

Insgesamt wurden 260 Patienten mit mindestens einem Trabectedin-Zyklus behandelt und in die primäre Wirksamkeitsbewertung einbezogen (Intention-to-treat-Analyse). Die mediane Anzahl der Behandlungszyklen betrug 5 (Bereich: 1–37) für das 3-wöchentliche Schema und 2 (Bereich: 1–21) für das wöchentliche Schema.

Der Anteil der Patienten, die mindestens 7 Trabectedin-Zyklen erhielten, war unter dem 3-wöchentlichen Schema doppelt so hoch wie unter dem wöchentlichen Schema (38% vs. 19%). Sowohl die mediane Dauer (15,4 Wochen vs. 11,5 Wochen) als auch die maximale Dauer der Therapie (32,4 Monate vs. 20,6 Monate) waren unter dem 3-wöchentlichen Schema länger. Die mediane Dosisstärke betrug in beiden Behandlungsgruppen 0,4 mg/m² pro Woche und die mediane relative Dosisstärke war ebenfalls vergleichbar (86% vs. 81%).

Die endgültige Analyse des primären Endpunkts, der Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung, wurde vorgenommen, nachdem 206 unabhängig geprüfte Ereignisse stattgefunden hatten (216 Ereignisse nach Angaben der Prüfärzte). Dies entsprach einer medianen Follow-up-Zeit von 10,8 Monaten (wöchentliches Schema) und 14,7 Monaten (3-wöchentliches Schema). Die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung betrug im Median 3,7 Monate (95%-Konfidenzintervall [95%-KI]; 2,1–5,4) für das 3-wöchentliche Schema und 2,3 Monate (95%-KI; 2,0–3,5) für das wöchentliche Schema.

Tab. 4. Wirksamkeit von Trabectedin bei vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Weichteilsarkom; Ergebnisse von vier Studien, in denen Trabectedin in einer Dosierung von 1,5 mg/m², i. v., 24-Stunden-Infusion alle 3 Wochen eingesetzt wurde (Auswahl)

	Phase-II-Studie (n = 36) [23]	Phase-II-Studie (n = 54) [25]	Phase-II-Studie (n = 99) [24]	Phase-III-Studie (n = 125) [26]
Komplettes Ansprechen [n]	1 (2,7%)	0	0	0
Partielles Ansprechen [n]	2 (5,5%)	2 (3,7%)	8 (8,1%)	7 (5,6%)
Geringes Ansprechen [n]	2 (5,5%)	4 (7,4%)	K. A.	K. A.
Stabile Erkrankung [n]	K. A.	9 (16,7%)	45 (45%)	66 (52,8%)
Objektive Ansprechrates (Komplettes + partielles Ansprechen) [%]	8,3	3,7	8,1	5,6
Tumorkontrollrate (Komplettes, partielles und geringes Ansprechen oder anhaltend stabile Erkrankung) [%]	K. A.	24 nach ≥ 6 Monaten	53,6	38,9
Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung, Median [Monate]	1,7	K. A.	3,5	3,7
Progressionsfreies Überleben, Median [Monate]	K. A.	1,9	K. A.	3,3
Gesamtüberleben, Median [Monate] (Bereich)	12,1 (8,1–26,5)	12,8 (0,69–33,77)	9,2 (7,9–12,2)	13,8 (12,5–17,9)

K. A.: Keine Angaben

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch *signifikant* ($p = 0,0302$) mit einem Hazard-Ratio (HR) von 0,734 (95%-KI; 0,554–0,974). Das entsprach einer 27%igen Reduktion des relativen Progressionsrisikos für Patienten, die das 3-wöchentliche Schema erhielten, gegenüber Patienten, die das wöchentliche Schema bekamen. Die TTP-Raten nach 3 Monaten betragen 53,4% (3-wöchentliches Schema) und 45,1% (wöchentliches Schema), nach 6 Monaten 37,2% und 27,3%.

Das *progressionsfreie Überleben* (PFS) war bei den Patienten, die das 3-wöchentliche Schema bekamen, ebenfalls *signifikant* verlängert gegenüber dem von Patienten, die Trabectedin wöchentlich erhielten (median 3,3 Monate vs. 2,3 Monate, $p = 0,0438$; HR 0,755; $p = 0,0418$). Die PFS-Raten nach 3 Monaten betragen 51,5% (3-wöchentliches Schema) und 44,7% (wöchentliches Schema), nach 6 Monaten 35,5% und 27,5%.

Die PFS-Raten nach 6 Monaten lagen damit deutlich höher als die 6-monatige PFS-Rate von 14%, die gemäß einer Analyse der EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group als Mittelwert für ein wahrscheinlich wirksames Therapieschema bei vorbehandelten Patienten mit Weichteilsarkomen angesehen wird [27].

Das Überleben betrug im Median 13,8 Monate (95%-KI 12,5–17,9) unter dem 3-wöchentlichen Schema und 11,8 Monate (95%-KI 9,9–13,9) bei wöchentlicher Gabe von Trabectedin ($p = 0,1985$).

Das Gesamtüberleben über ein Jahr lag bei 60,6% (95%-KI 52,3–68,9) bei Patienten, die das 3-wöchentliche Schema erhielten, gegenüber 49,9% (95%-KI 41,4–58,4) in der Patienten-Gruppe, die das wöchentliche Schema bekam ($p = 0,0770$). Diese Unterschiede waren nicht *signifikant*, was zumindest teilweise auf die Tatsache zurückzuführen ist, dass das unabhängige Untersuchungskomitee (IDMC) vor Beenden der Studie ein Cross-over empfohlen hat, d. h. die Weiterbehandlung der Patienten aus dem Studienarm mit wöchent-

licher Gabe von Trabectedin mit dem 3-wöchentlichen Behandlungsschema des anderen Studienarms.

Verträglichkeit

Die Verträglichkeit von Trabectedin für die empfohlene Dosierung und das empfohlene Therapieschema bei vorbehandelten Patienten mit Weichteilsarkom wurde aus den Ergebnissen der drei einarmigen Phase-II-Studien (zur Untersuchung des empfohlenen Therapieschemas) bestimmt [23–25]; und durch die Daten der randomisierten Studie bestätigt [26].

Die vier Studien zeigten übereinstimmend, dass die Nebenwirkungen von Trabectedin nicht kumulieren und zugleich reversibel und kontrollierbar sind. Die häufigsten behandlungsbedingten schweren Toxizitäten (Grad 3 und 4), die in allen Studien beobachtet wurden, waren Myelosuppression und ein Anstieg der hepatischen Transaminasen im Serum. Übelkeit und Erbrechen mit Grad 3 und 4 wurden ebenfalls bei einigen Patienten beobachtet. Es wurde keine Kardio- oder Neurotoxizität beobachtet, Alopezie (Haarausfall) trat nur sehr selten auf [15, 20, 28] (Tab. 5 und 6).

Bei 50% und 41 bis 51% der Behandelten ($n = 569$; 3-wöchentliche Gabe) wurden eine schwere Neutropenie bzw. eine erhöhte Aktivität der Lebertransaminasen im Serum beobachtet (jeweils Grad 3/4). Die erhöhten Aktivitäten der Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) waren reversibel, sie traten etwa 4 Tage nach der Gabe von Trabectedin auf und waren innerhalb von 10 bis 15 Tagen wieder im Normalbereich.

Übelkeit und Erbrechen Grad 3 oder 4 wurden beobachtet, traten aber bei weniger als 10% der Patienten auf. Müdigkeit Grad 3 oder 4 wurde bei 6% der Patienten in der randomisierten Studie beobachtet. Kein Patient brach die Behandlung wegen dieser Toxizitäten ab.

Tab. 5. Hämatologische Toxizität (Grad 3/4) von Trabectedin

Studie	EORTC-Studie (Le Cesne A, et al. 2005 [24]), *n = 80	Französische Studie (Yovine A, et al. 2004 [25]), n = 54	US-Studie (Garcia-Carbonero R, et al. 2004 [23]), n = 36	Randomisierte Studie (Morgan JA, et al. ASCO 2007 [26]), n = 130
Neutropenie [n]	50	61	34	47
Febrile Neutropenie [n]	7	7	6	1
Thrombozytopenie [n]	14	19	17	12
Anämie [n]	14	22	9	8

*Nur Patienten berücksichtigt, die nicht aufgrund erhöhter Werte für die Serumaktivität der alkalischen Phosphatase nach Anpassung des Studienprotokolls ausgeschlossen wurden

Tab. 6. Nichthämatologische Toxizität (Grad 3/4) von Trabectedin

Studie	EORTC-Studie (Le Cesne A, et al. 2005 [24]), *n = 80	Französische Studie (Yovine A, et al. 2004 [25]), n = 54	US-Studie (Garcia-Carbonero R, et al. 2004 [23]), n = 36	Randomisierte Studie (Morgan JA, et al. ASCO 2007 [26]), n = 130
Erhöhter AST-Wert [n]	38	48	26	32
Erhöhter ALT-Wert [n]	46	57	20	48
Übelkeit [n]	5	7	6	4
Erbrechen [n]	8	9	3	2
Asthenie/Fatigue [n]	K. A.	15	0	6

*Nur Patienten berücksichtigt, die nicht aufgrund erhöhter Werte für die Serumaktivität der alkalischen Phosphatase nach Anpassung des Studienprotokolls ausgeschlossen wurden; AST: Aspartat-Aminotransferase; ALT: Alanin-Aminotransferase; K. A.: Keine Angaben

In den klinischen Studien wurden folgende wichtige Beobachtungen zur Verträglichkeit der Therapie mit Trabectedin gemacht:

- Schwere Toxizitäten sind bei Patienten mit Leberwertveränderungen bereits in der Ausgangssituation, d. h. Werten, die oberhalb der oberen Normgrenze liegen, deutlich häufiger als bei Patienten mit normalen Werten in der Ausgangssituation
- Die Verträglichkeit der Therapie kann durch die Gabe von Dexamethason verbessert werden; dies zeigte sich im Vergleich der Verträglichkeit der Therapie bei Patienten, die im Rahmen einer antiemetischen Prophylaxe Dexamethason erhalten hatten, im Vergleich zu den Patienten, die kein Dexamethason erhielten

Um unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu vermeiden, ist eine strenge Kontrolle der Leberwerte dringend empfohlen. Erhöhte Leberwerte treten v. a. in den ersten Behandlungstagen auf und müssen bis zur erneuten Trabectedin-Gabe (3. Woche) auf das Ausgangsniveau zurückgehen.

Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Interaktionen sind möglich, wenn gleichzeitig eine Therapie mit Arzneistoffen erfolgt, die wie Trabectedin über CYP-Enzyme, insbesondere über das Isoenzym CYP 3A4, verstoffwechselt werden oder diese Enzyme induzieren.

Weiterhin sind Interaktionen mit anderen P-Glykoprotein-Substraten möglich. Präklinische Daten haben gezeigt, dass Trabectedin ein Substrat für P-Glykoprotein ist.

Indikation, Dosierung, Einsatz und Handhabung

Trabectedin ist zugelassen zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenen Weichteilsarkomen, die auf die Therapie mit Anthracyclinen und Ifosamid nicht mehr ansprechen oder die mit diesen Arzneistoffen nicht behandelt werden können.

Aufgrund der in klinischen Studien beobachteten hämatologischen Toxizität und Hepatotoxizität dürfen mit Trabectedin nur Patienten behandelt werden, die die in **Tabelle 7** zusammengefassten Kriterien erfüllen.

Tab. 7. Ausgangskriterien, die Patienten für die Behandlung mit Trabectedin erfüllen müssen

Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1\,500/\text{mm}^3$
Thrombozytenzahl ($\geq 100\,000/\text{mm}^3$)
Bilirubin \leq obere Normgrenze
Alkalische Phosphatase $\leq 2,5$ x obere Normgrenze (falls erhöhte Aktivität ossären Ursprungs, Leberisoenzyme 5-Nucleotidase oder Gamma-Glutamyltransferase [GGT] berücksichtigen)
Albumin ≥ 25 g/l
ALT und AST $\leq 2,5$ x obere Normgrenze
Creatinin-Clearance ≥ 30 ml/min
Creatinphosphokinase (CPK) $\leq 2,5$ x obere Normgrenze
Hämoglobin ≥ 9 g/dl

Die empfohlene Dosis beträgt $1,5 \text{ mg/m}^2$ Körperoberfläche als 24-Stunden-Infusion (i. v.) alle 3 Wochen. Diese Dosierung sollte für alle Zyklen eingehalten werden, vorausgesetzt, dass keine Grad 3 oder 4 Toxizitäten auftreten und der Patient die Kriterien für die Weiterbehandlung (**Tab. 7**) erfüllt. Sollte in der Zeit zwischen den Zyklen eines oder mehrere der folgenden Ereignisse eintreten, muss die Dosis auf $1,2 \text{ mg/m}^2$ für nachfolgende Zyklen reduziert werden:

- Neutropenie $< 500/\text{mm}^3$ über länger als 5 Tage anhaltend oder assoziiert mit Fieber oder Infektion
- Thrombozytopenie $< 25\,000/\text{mm}^3$
- Anstieg des Bilirubins $>$ obere Normgrenze (ULN) und/oder alkalischer Phosphatase $> 2,5$ x ULN
- Anstieg der Aminotransferasen (AST oder ALT) $> 2,5$ x ULN, der sich bis zum Tag 21 nicht normalisiert hat
- Jede andere Nebenwirkung 3. oder 4. Grades (wie Übelkeit, Erbrechen, Abgeschlagenheit)

Es wird empfohlen, die Infusionen möglichst über einen zentralvenösen Zugang zu verabreichen, da bei peripherer venöser Gabe schwere Reaktionen an der Injektionsstelle auftreten können. Der Wirkstoff muss für die Infusion unter aseptischen Bedingungen rekonstituiert werden: Es werden 5 ml bzw. 20 ml steriles Wasser für Injektionszwecke in die Durchstechflasche injiziert (Durchstechflaschen mit 0,25 mg bzw. 1 mg Trabectedin). Die so erhaltene Lösung hat eine Konzentration von 0,05 mg/ml Trabectedin, sie ist zur einmaligen Anwendung bestimmt und muss zunächst noch mit Natriumchloridlösung (0,9%) oder Glucoselösung (5%) für Infusionszwecke weiter verdünnt werden: Hierzu wird patientenindividuell das der hergestellten Trabectedin-Lösung zu entnehmende Volumen entsprechend folgender Formel bestimmt:

$$\text{Volumen [ml]} = \frac{\text{Körperoberfläche [m}^2\text{]} \cdot \text{individuelle Dosis [mg/m}^2\text{]}}{0,05 \text{ mg/ml}}$$

Das errechnete Volumen wird für die Gabe über einen zentralvenösen Zugang in einen Infusionsbeutel zu mindestens 500 ml Natriumchloridlösung (0,9%) oder Glucoselösung (5%) für Infusionszwecke hinzugespritzt.

Eine Prämedikation mit Dexamethason (20 mg, i. v.) zur antiemetischen Prophylaxe ebenso wie zur Verbesserung der Verträglichkeit insgesamt ist bei allen Patienten 30 Minuten vor der Trabectedin-Infusion erforderlich. Weitere Antiemetika wie 5-HT₃-Antagonisten können nach Bedarf gegeben werden.

In den ersten beiden Zyklen der Behandlung mit Trabectedin sollten folgende Parameter wöchentlich, anschließend wenigstens einmal pro Zyklus kontrolliert werden: Bilirubin, alkalische Phosphatase, Lebertransaminasen und Creatinphosphokinase.

Wurde die Dosis aufgrund einer Toxizität reduziert, wird eine Anhebung der Dosis in den nachfolgenden Zyklen nicht empfohlen. Tritt eine dieser Toxizitäten bei einem Patienten, bei dem ein klinischer Nutzen eingetreten ist, in nachfolgenden Zyklen erneut auf, kann die Dosis weiter auf 1 mg/m^2 reduziert werden.

Aufgrund der Hepatotoxizität von Trabectedin ist auf Alkoholkonsum unter der Therapie zu verzichten.

Die Dauer der Behandlung sollte vom Behandlungserfolg bestimmt werden. In klinischen Studien gab es keine vordefinierten Beschränkungen der Zyklenzahl und die Behandlung wurde fortgeführt, solange ein klinischer Nutzen festgestellt werden konnte. Insgesamt wurden bei 29,5% der Patienten 6 oder mehr Zyklen Trabectedin im vorgeschlagenen Therapieschema gegeben. Das bislang erreichte Maximum liegt bei 38 Zyklen. Kumulative Toxizitäten wurden bei Patienten, die mit multiplen Zyklen behandelt wurden, nicht beobachtet.

Kosten der Therapie

■ 1,00 mg Durchstechflasche 1994 Euro

■ 0,25 mg Durchstechflasche 530 Euro

Für die empfohlene Dosierung ergibt sich ein Preis von 5048 Euro pro Therapiezyklus.

Zusammenfassung, Bewertung, Fazit

Für die meisten Weichteilsarkome (mit Ausnahme der gastrointestinalen Stromatumoren) sind Anthracycline wie Doxorubicin und Ifosfamid die Substanzen der ersten Wahl. Mit einer Kombinationstherapie werden zwar höhere Ansprechraten erreicht, die Toxizität ist aber auch wesentlich höher. Eine Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens wurde bislang nicht zweifelsfrei belegt.

Bislang wurde die Ansprechrate (komplettes plus partielles Ansprechen: CR + PR) benutzt, um die Wirksamkeit von Zytotoxika zu bewerten. Allerdings wird zunehmend anerkannt, dass für Tumore wie Weichteilsarkome, die gegenüber einer zytostatischen Chemotherapie nur begrenzt sensitiv sind, das progressionsfreie Überleben und die PFS-Raten nach 3 und 6 Monaten *aussagekräftigere Bewertungen* für einen therapeutischen Erfolg darstellen als die objektive Ansprechrate. Die Tumorkontrollrate, die Patienten mit einer CR, PR und einer stabilen Erkrankung (SD) einbezieht, sowie die klinische Erfolgsrate (definiert als CR + PR + SD \geq 24 Wochen) stellen somit zusätzliche Bewertungen der klinischen Wirksamkeit dar, die für die Beurteilung von Therapeutika zur Behandlung von Weichteilsarkomen eine größere Bedeutung haben als die Ansprechrate. Dies ist speziell dann der Fall, wenn Behandlungen bei Patienten bewertet werden, deren Erkrankung bereits während mindestens einer vorherigen Therapie weiter fortgeschritten ist.

Trotz intensiver Suche nach neuen wirksamen Substanzen in zahlreichen klinischen Studien wurden in den letzten 30 Jahren keine Wirkstoffe zur Behandlung von Patienten mit Weichteilsarkomen in Europa oder den USA zugelassen (ausgenommen Wirkstoffe zur Therapie gastrointestinaler Stromatumoren). Es bestand deshalb ein erheblicher Bedarf an wirkungsvollen Therapien speziell für Patienten mit fortgeschrittenen Weichteilsarkomen, bei denen Doxorubicin und Ifosfamid entweder als aufeinanderfolgende First- und Second-Line oder kombiniert als First-Line-Therapie versagt haben.

Mit Trabectedin wurde erstmals ein Arzneistoff ausschließlich für die Therapie von Weichteilsarkomen zugelassen. Vorbehandelten Patienten mit lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, bei denen die Erkrankung trotz

der Vorbehandlung mit Anthracyclinen und Ifosfamid fortgeschritten oder die ein Rezidiv erlitten haben, oder Patienten, die mit den verfügbaren Arzneistoffen nicht behandelt werden konnten, kann nun endlich eine neue wirksame Therapieoption angeboten werden. Der klinische Nutzen der Behandlung zeigte sich bei diesen Patienten in einer Stabilisierung der Tumorerkrankung bei etwa der Hälfte der Behandelten und in einem Gesamtüberleben von im Median etwa 12 Monaten. Weiterhin konnte im Vergleich unterschiedlicher Dosisregime eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung gezeigt werden, wenn Trabectedin in der empfohlenen Dosis von 3-wöchentlich 1,5 mg/m² als 24-Stunden-Infusion verabreicht wurde.

Aufgrund der Zulassungsstudie beziehen sich die Erfahrungen bislang insbesondere auf die Therapie von Patienten mit Leiomyosarkom und Liposarkom.

Unter Berücksichtigung der Einschränkungen von Vergleichen mit früheren Studien scheinen die Überlebensdaten von Trabectedin denjenigen überlegen zu sein, die mit einer Second-Line-Therapie mit Ifosfamid berichtet wurden. Hierbei lag das mediane Gesamtüberleben nur bei 5,9 Monaten, das Gesamtüberleben nach einem Jahr bei 20% [29, 30]. Auch für weitere Substanzen wie Dacarbacin (medianes Gesamtüberleben: 6,6 Monate, Gesamtüberleben nach einem Jahr: 18%) [31] oder Etoposid (medianes Gesamtüberleben: 6,3 Monate, Gesamtüberleben nach einem Jahr: 15%) [32] wurden für den Einsatz nach dem Versagen der Standardtherapie ähnliche Ergebnisse berichtet.

Die PFS-Rate nach 6 Monaten von 36% unter Trabectedin liegt erheblich über der PFS-Rate von 14% nach 6 Monaten, die gemäß einer Analyse der EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group als Grenzwert für die Wirksamkeit einer neuen Substanz angesehen wird [31].

Trabectedin ist eine wertvolle Bereicherung der Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit fortgeschrittenen Weichteilsarkomen, die auf die Standardtherapie nicht mehr ansprechen oder denen eine Standard-First-Line-Therapie aufgrund der zu erwartenden Nebenwirkungen nicht angeboten werden kann.

Trabectedin - therapy of advanced soft tissue sarcoma in adult patients

Soft tissue sarcoma (STS) is a relatively rare type of cancer, accounting for approximately 1% of all adult cancers. Chemotherapy is used to achieve systemic control in patients with metastatic disease, but most types of STS are relatively insensitive to chemotherapy. Current first-line therapies are doxorubicin and ifosfamide, which induce response rates of approximately 10 to 20% as single agents, and overall survival is approximately 12 months. Virtually all patients will experience progression of the STS in spite of these standard-of-care agents.

Trabectedin has recently emerged as the first efficacious drug developed against soft tissue sarcoma in the last three decades. Trabectedin is a novel DNA-binding agent originally derived from the marine tunicate, Ecteinascidia turbinata, and now manufactured synthetically. Trabectedin has a unique mode of action: it binds to the minor groove of DNA interfering with cell division and genetic transcription processes and DNA repair machinery. These inhibitory effects of Trabectedin are highly dependent on the presence of two specific DNA repair systems.

Phase I studies investigating different dosing schedules identified 3-hour and 24-hour infusions given 3-weekly, and 3-hour infusions given weekly for 3 out of 4 weeks, to be the most appropriate schedules for further study. The pharmacokinetics for these dosing schedules were linear over the dose range investigated. In addition, Trabectedin was found to have a high apparent volume of distribution and a long elimination half-life. Trabectedin

undergoes extensive hepatic metabolism involving cytochrome P450 3A4 and other cytochrome P450 isozymes. Drugs that inhibit cytochrome P450 increase the cytotoxic activity of Trabectedin and may increase hepatotoxicity. However, cytochrome P450 inducers and inhibitors of uridine diphosphoglucuronosyl transferase and glutathione S-transferase do not affect the activity of trabectedin.

The efficacy of trabectedin monotherapy in patients with STS has been well established in the results of a randomised study involving 270 patients and in three single-arm phase II studies. When given at the recommended regime – 1.5 mg/m² as a 24-hour infusion 3-weekly – trabectedin increases time to progression (TTP); in the randomised study a median TTP of 3.7 months was achieved with the recommended regime. This represented a significant 27% reduction in the risk of progression relative to the weekly schedule ($p = 0.0302$), and was also efficacious compared with suitable historical controls. The overall survival (OS) of patients treated with trabectedin – as is evident from the median OS (all randomised patients) of 13.8 months, and the percentage of patients alive at 12 months (i. e. 60.6%) in the randomised study – appears unusually long relative to historical controls for such a heavily pretreated patient population. This may reflect the high proportion of patients who benefit from the drug in terms of achieving prolonged tumour control. Data from the three single-arm phase II studies and the randomised study in patients with STS have shown that trabectedin is generally well tolerated when administered at the recommended dose of 1.5 mg/m² given as a 24-hour infusion 3-weekly. Toxicities are non-cumulative, reversible and manageable. The most common adverse events associated with trabectedin therapy are neutropenia, transient elevation in plasma liver enzymes (AST, ALT), nausea, vomiting and fatigue. The majority of these events were mild or moderate in severity.

In the randomised study severe, treatment-related (grade 3/4) events in patients receiving the recommended regime consisted of: neutropenia (47%), AST/ALT (32/48%), nausea (4%), vomiting (2%) and fatigue (6%).

In the randomised study in patients receiving the recommended regime, 8 (6.2%) patients discontinued treatment due to treatment-related adverse events, and there were 2 deaths (1.5%) regarded as being possibly treatment-related. Particularly remarkable is the rarity of many of the unpleasant and/or life-threatening effects typical of commonly used anticancer chemotherapeutic agents, such as alopecia, mucositis, skin/nail toxicities, neurotoxicity, cardiac toxicity or other major organ-related toxicities. Likewise, and in contrast with the most commonly used agent in STS, doxorubicin, the lack of any evidence of cumulative toxicities with trabectedin is noteworthy. Premedication with dexamethasone ameliorates nausea and vomiting induced by trabectedin, and is also used because of its hepatoprotective effects. Use of dexamethasone premedication is thus mandatory.

No relevant differences in the safety profile of trabectedin have been seen in elderly patients (> 65 years) compared with younger patients.

Studies including patients with severe renal insufficiency (creatinine clearance < 30 ml/min) have not been conducted. Therefore trabectedin should not be used in this patient population.

Patients with clinically relevant liver diseases, such as active chronic hepatitis, must be closely monitored since dose adjustment may be necessary.

Trabectedin is indicated for the treatment of patients with advanced soft tissue sarcoma, after failure of anthracyclines and ifosfamide, or who are unsuited to receive these agents. In addition, patients must meet specific criteria with respect to laboratory parameters both prior to initiating trabectedin therapy and prior to administration of each dose.

The recommended dose and schedule for trabectedin is 1.5 mg/m² administered as an IV infusion over 24 hours with a three-week interval between cycles. All patients should also receive 20 mg of dexamethasone intravenously, 30 minutes prior to trabectedin, as anti-emetic prophylaxis. Trabectedin doses should be reduced to 1.2 mg/m² or 1.0 mg/m² in cases of defined toxicities.

Trabectedin is supplied as 0.25 mg or 1 mg powder concentrate, which is reconstituted with sterile water for injections to give a concentration of 0.05 mg/ml. This solution is further diluted for IV infusion. The reconstituted solution should be diluted and used immediately.

It is strongly recommended to administer trabectedin through a central venous line. Treatment may be given in an inpatient or ambulatory setting.

Keywords: Trabectedin, soft tissue sarcomas

Literatur

- Jemal A, Siegel R et al. (2007) "Cancer statistics, 2007." CA Cancer J Clin 57:43–66.
- Reichardt P, Tilgner J, Hohenberger P, Dörken B. Dose-intensive chemotherapy with ifosfamide, epirubicin, and filgrastim for adult patients with metastatic or locally advanced soft tissue sarcoma: a phase II study. J Clin Oncol 1998;16:1438–43.
- Judson I, Radford JA, Harris M, Blay JY, et al. Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL/CAELYX) versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Eur J Cancer 2001;37:870–7.
- Le Cesne A, Judson I, Crowther D, Rodenhuis S, et al. Randomized phase III study comparing conventional-dose doxorubicin plus ifosfamide versus high-dose doxorubicin plus ifosfamide plus recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in advanced soft tissue sarcomas: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. J Clin Oncol 2000;18:2676–84.
- Nielsen OS, Dombrowsky P, Mouridsen H, Crowther D, et al. High-dose epirubicin is not an alternative to standard-dose doxorubicin in the treatment of advanced soft tissue sarcomas. A study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. Br J Cancer 1998;78:1634–9.
- Patel SR, Vadhan-Raj S, Burgess MA, Plager C, et al. Results of two consecutive trials of dose-intensive chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide in patients with sarcomas. Am J Clin Oncol 1998;21:317–21.
- Guan Y, Sakai R, Rinehart KL, Wang AH. Molecular and crystal structures of ecteinascidins: potent antitumor compounds from the Caribbean tunicate Ecteinascidia turbinata. J Biomol Struct Dyn 1993;10:793–818.
- Zewail-foote M, Hurlley LH. Ecteinascidin 743: a minor groove alkylator that bends DNA toward the major groove. J Med Chem 1999;42:2493–7.
- Erba E, Bergamaschi D, Bassano L, Damia G, et al. Ecteinascidin-743 (ET-743), a natural marine compound, with a unique mechanism of action. Eur J Cancer 2001;37:97–105.
- Gajate C, An F, Mollinedo F. Differential cytostatic and apoptotic effects of ecteinascidin-743 in cancer cells. Transcription-dependent cell cycle arrest and transcription-independent JNK and mitochondrial mediated apoptosis. J Biol Chem 2002;277:41580–9.
- Pommier Y, Kohlhaagen G et al. DNA sequence- and structure-selective alkylation of guanine N2 in the DNA minor groove by ecteinascidin 743, a potent antitumor compound from the Caribbean tunicate Ecteinascidia turbinata. Biochemistry 1996;35:13303–9.
- Takebayashi Y, Goldwasser F et al. Ecteinascidin 743 induces protein-linked DNA breaks in human colon carcinoma HCT116 cells and is cytotoxic independently of topoisomerase I expression. Clin Cancer Res 2001;7:185–91.
- Takebayashi Y, Pourquier P et al. Antiproliferative activity of ecteinascidin 743 is dependent upon transcription-coupled nucleotide-excision repair. Nat Med 2001;7:961–6.
- Minuzzo M, Marchini S, et al. Interference of transcriptional activation by the antineoplastic drug ecteinascidin-743. Proc Natl Acad Sci USA 2000;97:6780–4.
- Cvetkovic RS, Figgitt DP, et al. ET-743. Drugs 2002;62:1185–92.
- Damia G, Silvestri S et al. Unique pattern of ET-743 activity in different cellular systems with defined deficiencies in DNA-repair pathways. Int J Cancer 2001;92:583–8.
- Taamma A, Misset JL, Riofrio M, Guzman C, et al. Phase I and pharmacokinetic study of ecteinascidin-743, a new marine compound, administered as a 24-hour continuous infusion in patients with solid tumors. J Clin Oncol 2001;19:1256–65.
- Twelves C, Hoekman K, Bowman A, Vermorken JB, et al. Phase I and pharmacokinetic study of Yondelis (Ecteinascidin-743; ET-743) administered as an infusion over 1 h or 3 h every 21 days in patients with solid tumours. Eur J Cancer 2003;39:1842–51.
- van Kesteren C, Twelves C, Bowman A, Hoekman K, et al. Clinical pharmacology of the novel marine-derived anticancer agent Ecteinascidin 743 administered as a 1- and 3-h infusion in a phase I study. Anticancer Drugs 2002;13:381–93.
- Puchalski TA, Ryan DP, Garcia-Carbonero R, Demetri GD, et al. Pharmacokinetics of ecteinascidin 743 administered as a 24-h continuous intravenous infusion to adult patients with soft tissue sarcomas: associations with clinical characteristics, pathophysiological variables and toxicity. Cancer Chemother Pharmacol 2002;50:309–19.
- Brandon EF, Meijerman I, et al. In-vitro cytotoxicity of ET-743 (trabectedin, Yondelis), a marine anti-cancer drug, in the Hep G2 cell line: influence of cytochrome P450 and phase II inhibition, and cytochrome P450 induction. Anticancer Drugs 2005;16:935–43.
- Beumer JH, Rademaker-Lakhai JM, et al. Trabectedin (Yondelis™, formerly ET-743), a mass balance study in patients with advanced cancer. Invest New Drugs 2005;23:429–36. – Beumer JH, Rademaker-Lakhai JM, et al. Metabolism of trabectedin (ET-743, Yondelis™) in patients with advanced cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2007;59:825–37.
- Garcia-Carbonero R, Supko JG, Manola J, Seiden MV, et al. Phase II and pharmacokinetic study of ecteinascidin 743 in patients with progressive sarcomas of soft tissues refractory to chemotherapy. J Clin Oncol 2004;22:1480–90.
- Le Cesne A, Blay JY, Judson I, Van Oosterom A, et al. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. J Clin Oncol 2005;23:576–84.

25. Yovine A, Riofrio M, Blay JY, Brain E, et al. Phase II study of ecteinascidin-743 in advanced pretreated soft tissue sarcoma patients. *J Clin Oncol* 2004;22:890–9.
26. Morgan JA, Le Cesne A, Chawla S, von Mehren M, et al. Randomized phase II study of trabectedin in patients with liposarcoma and leiomyosarcoma (L-sarcomas) after failure of prior anthracyclines (A) and ifosfamide (I). 43rd ASCO Annual Meeting, Chicago, 1–5 June 2007; Abstract 10060.
27. Van Glabbeke M, Verweij J, et al. Progression-free rate as the principal end-point for phase II trials in soft-tissue sarcomas. *Eur J Cancer* 2002;38:543–9.
28. Brain EG. Safety and efficacy of ET-743: the French experience. *Anticancer Drugs* 2002;13(Suppl 1):S11–4.
29. Nielsen OS, Judson I, et al. Effect of high-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. A multicentre phase II study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2000;36:61–7.
30. Van Oosterom AT, Mouridsen HT, et al. Results of randomised studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) with two different ifosfamide regimens in first- and second-line chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma patients. *Eur J Cancer* 2002;38:2397–406.
31. Buesa JM, Mouridsen HT, van Oosterom AT, et al. High-dose DTIC in advanced soft-tissue sarcomas in the adult. A phase II study of the E.O.R.T.C. Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Ann Oncol* 1997;2:307–9.
32. Keizer HJ, Crowther D, et al. EORTC Group phase II study of oral etoposide for pretreated soft tissue sarcoma. *Sarcoma* 1997;1:99–101.

— Bücherforum —

Antidementiva Physiologie, Pharmakologie und klinische Anwendung

Herausgegeben von Christoph H. Gleiter und Hans-Peter Volz. *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2008. XXI, 201 Seiten, 28 Abbildungen, 20 Tabellen. Kartoniert 44,- Euro. Vorzugspreis für Bezieher der Reihe: 35,20 Euro.*

In 15 Kapiteln beschreiben unterschiedliche Autoren verschiedene Aspekte von Antidementiva. Als Einleitung stellt K. Maurer ausführlich den aktuellen Wissensstand zu Demenzen vor, gefolgt von einer differenzierten Analyse genetischer Einflüsse durch Domschke und Deckert. Die anderen Kapitel beschäftigen sich mit einzelnen Antidementiva oder beschreiben übergreifende Aspekte wie Einteilung, Zulassungsvoraussetzungen oder zukünftige Entwicklungen.

Neben den für die Demenzbehandlung bedeutsamsten Substanzen wie Cholinesterasehemmern, Memantin und Ginkgo-Extrakt erstrecken sich die Analysen auch auf eine ganze Reihe andere Substanzen wie Calciumkanalblocker, Ergolinpräparate, Vitamin E, Cyclooxygenase-Hemmer. Die differenzierte Darlegung der Erkenntnisse zu den einzelnen Substanzen gibt einen guten Überblick zum Kenntnisstand sowie zu der zum Teil kontroversen Diskussion darüber. Während die Einteilung der Substanzen und ihre Wirksamkeitsbewertung bei den Cholinesterasehemmern und Memantin bei gleichem Autor deckungsgleich sind, weicht die Ein-

schätzung bei Präparaten wie Ginkgo-Extrakt zwischen den Kapiteln voneinander ab. So erhält der Leser auch einen guten Einblick in aktuelle Diskussionen der Fachwelt.

Bei der Darstellung der einzelnen Substanzen wird von der chemischen Zusammensetzung über Pharmakologie, Absorption, Bioverfügbarkeit, Verteilung, Metabolismus bis zu Interaktionen alles Wissenswerte dargestellt. Im klinischen Teil wird auf Neben- und Wechselwirkungen ebenso eingegangen wie auf mögliche Interaktionen oder die Bedeutung von Kombinationstherapien.

Zur Wirksamkeit wird ein großer Teil der wichtigen Studien in unterschiedlicher Tiefe vorgestellt.

Auf Selektionskriterien bei der Studienauswahl wird allerdings nicht eingegangen. Es ist auch nicht leicht zu erkennen, auf welchem Stichtag die Ausführungen beruhen.

Da die Darstellung der Studien zu den einzelnen Substanzen nicht einheitlich erfolgt, ist die Vergleichbarkeit der Aussagen erschwert.

An manchen Stellen hätte es dem Buch gut getan, wenn Aussagen etwas begrenzter ausgefallen wären, insbesondere dann, wenn der Studienstand eine endgültige Aussage noch nicht zulässt. In vielen Bereichen werden die Analysen des IQWiG hier deutlich weiterhelfen. Das Buch weckt das Interesse nach methodisch ausgefeilten Analysen.

Besonders lesenswert sind insbesondere die Kapitel zu neuen therapeutischen Ansätzen von Schlüssel



und Müller sowie der Ausblick von Hampel und Möller. Auf pathophysiologischer Basis werden neue Therapieansätze abgeleitet und der Studienstand transparent gemacht. Dem Leser bietet sich so ein Zugang in die neueren Weiterentwicklungen der Therapie.

Für diesen Weg schafft das Kapitel Ausblick wesentliches methodisches Rüstzeug. Durch eine Reihe von Grafiken ermöglichen die Autoren einen gut verständlichen Zugang zu komplizierten Themen.

Zusammenfassend schafft das Buch eine Wissensbasis zu Antidementiva. Zu Wirksamkeit, Nebenwirkungen und zukünftigen Entwicklungen empfiehlt sich eine jeweils aktuelle Recherche.

Prof. Dr. med. Ralf Ihl,
Krefeld

Trabectedin

Therapie fortgeschrittener Weichteilsarkome im Erwachsenenalter

Fragen zum Thema

1. Was trifft zu? Weichteilsarkome

- A machen 1 % der Krebserkrankungen bei Erwachsenen aus.
- B haben stets eine gute Prognose.
- C werden ausschließlich mit Anthracyclinen behandelt.
- D wurden bisher ausschließlich mit Ifosfamid behandelt.

2. Welche Aussage trifft nicht zu?

- A Trabectedin wurde ursprünglich aus der Seescheide *Ecteinascidia turbinata* isoliert.
- B Trabectedin bindet kovalent in der kleinen Furche der DNS.
- C Trabectedin bindet an das Sauerstoff-Atom von Guanin.
- D In die Bindung sind nur die Ringe A und B des Arzneistoffs einbezogen.

3. Welche Aussage zum Wirkungsmechanismus ist falsch?

- A Die antitumorale Wirkung beruht insbesondere auf der in Gegenwart von Trabectedin begünstigten Bindung von Transkriptionsfaktoren an die DNS.
- B Der Zellzyklus wird in der G₂/M-Phase unterbrochen.
- C Der C-Ring des Moleküls interferiert mit der Bindung von DNS-Reparaturproteinen an die DNS.
- D Das Vorhandensein von GG-NER und TC-NER ist Voraussetzung für die Wirksamkeit von Trabectedin.

4. Welche Aussage zur Pharmakokinetik ist richtig?

- A Trabectedin besitzt ein kleines Verteilungsvolumen.
- B CYP-Enzyme sind an der Metabolisierung nicht beteiligt.
- C Trabectedin wird überwiegend unverändert fäkal ausgeschieden.
- D Es ist unwahrscheinlich, dass eine Nierensuffizienz zu einer veränderten Kinetik des Arzneistoffs führt.

5. Vergleich wöchentliche vs. 3-wöchentliche Gabe: Welche Aussage trifft zu?

- A Die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung war beim wöchentlichen Schema länger.
- B Die PFS-Raten waren für beide Schemata gleich.
- C Beim Überleben konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.
- D Das Gesamtüberleben über ein Jahr war beim 3-wöchentlichen Schema signifikant länger.

6. Was ist falsch? Zu den Nebenwirkungen zählt

- A Anstieg hepatischer Transaminasen im Serum
- B Übelkeit
- C Kardiotoxizität
- D Myelosuppression

7. Verträglichkeit in klinischen Studien: Was trifft zu?

- A Schwere Toxizitäten traten unabhängig von bereits zu Therapiebeginn erhöhten Leberwerten auf.
- B Die gleichzeitige Gabe von Dexamethason ist wegen einer Verstärkung der Toxizitäten in klinischen Studien kontraindiziert.
- C Die gleichzeitige Gabe von Dexamethason führte insbesondere zum Auftreten von Erbrechen.
- D Die während der Trabectedin-Therapie beobachteten Veränderungen der Leberwerte waren reversibel.

8. Interaktionen: Welche Aussage ist richtig?

- A Interaktionen mit anderen Arzneimitteln sind nicht bekannt.
- B Die gleichzeitige Gabe von CYP3A4-Substraten kann zu Interaktionen führen.
- C Interaktionen mit P-Glykoprotein-Substraten sind nicht zu befürchten.
- D Klinische Daten zeigten eindeutig, dass es sich bei Trabectedin um ein Substrat für P-Glykoprotein handelt.

9. Indikation: Was trifft zu? Trabectedin ist

- A zugelassen zur Therapie nicht vorbehandelter Patienten mit fortgeschrittenem Weichteilsarkom
- B zugelassen auch bei einer Creatinin-Clearance < 30 ml/min
- C zugelassen in einer Dosis von 1,5 mg/m² alle 3 Wochen
- D zugelassen zur Bolusinjektion

10. Welche Aussage zur Therapie ist richtig?

- A Eine Dosisreduktion ist keinesfalls indiziert.
- B Die Prämedikation von 5HT₃-Antagonisten ist aufgrund schwerer Toxizitäten kontraindiziert.
- C Die Anwendung sollte nicht länger als 3 Zyklen umfassen.
- D Der Arzneistoff muss patientenindividuell verdünnt werden.

Abonnenten können die Antworten auf dem Antwortbogen auf der nächsten Seite eintragen und uns per Post zusenden. Wenn Sie einen frankierten und adressierten Rückumschlag beifügen, erhalten Sie das Zertifikat per Post zugesandt. Online ist eine Teilnahme über unsere Internet-Seite www.arzneimitteltherapie.de > Zertifizierte Fortbildung möglich. Hier erhalten Sie Ihr Zertifikat per E-Mail.

Lösungen aus Heft 4

1 D, 2 C, 3 B, 4 A, 5 D, 6 A, 7 B, 8 C, 9 B, 10 D



Lernen + Punkten mit der AMT

Trabectedin

Die Arzneimitteltherapie (AMT) bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine anschließende Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung zu erwerben. Dieses Verfahren ist von der Landesärztekammer Baden-Württemberg (Nr. 132391) und von der Bundesapothekerkammer (BAK 2007/358) anerkannt. Pro erfolgreich absolvierter

„Lektion“ kann 1 Punkt in der Kategorie D bzw. Kategorie 7. Bearbeitung von Lektionen mit Erfolgskontrolle erworben werden.

Zum Fortbildungsthema des vorliegenden Hefts sind zehn Fragen zu beantworten. Eine erfolgreiche Bearbeitung wird Ihnen bescheinigt, wenn Sie mindestens sieben Fragen richtig beantwortet haben.

Bitte in Druckschrift ausfüllen

Name, Vorname Abonnenntennummer*

Straße

PLZ/Ort

Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben. _____
Datum, Unterschrift

*Die in der Regel sechsstellige Abonnenntennummer finden Sie auf dem Adressaufkleber zu Beginn der zweiten Zeile oder auf Ihrer Rechnung.

Unleserlich oder nicht eindeutig ausgefüllte Fragebögen können leider nicht bearbeitet werden.

Ihr Fortbildungspunkt

Mindestens 70% der Fragen sind richtig beantwortet
= 1 Fortbildungspunkt
(Zeitraum:
1. Juni 2008 bis
15. Juli 2008)



AMT-Redaktion, Stuttgart

Datum Unterschrift

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum 15. Juli 2008 (Eingangsdatum) an

Arzneimitteltherapie
Postfach 10 10 61

70009 Stuttgart

Antwortfeld (nur eine Antwort pro Frage)		A	B	C	D
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Medikamentöse Therapie funktioneller Darmbeschwerden

Thomas Frieling, Krefeld

Funktionelle Verdauungsstörungen gehören zu den Erkrankungen, mit denen der Arzt in Klinik und Praxis am häufigsten konfrontiert wird. Unter funktionellen Darmerkrankungen verstehen wir Erkrankungen, für die sich mit den gängigen Routineverfahren keine ausreichenden strukturellen oder biochemischen Veränderungen finden lassen. Sie werden nach dem Rom-III-Konsens beim Erwachsenen in sechs voneinander abgrenzbare Syndrome untergliedert: funktionelle Ösophagusstörungen, funktionelle gastroduodenale Störungen (Non-ulcer-Dyspepsie, NUD), funktionelle Darmstörungen (funktionelle Verstopfung/Diarrhö, [irritables Darmsyndrom, IBS]), funktionelle abdominale Schmerzen, funktionelle Gallenblasen- und Sphinkter-Oddi-Störungen und funktionelle anorektale Störungen. Die Behandlung muss auch heute noch, nach Ausschluss organischer Ursachen, symptomorientiert erfolgen und sollte zeitlich begrenzt durchgeführt werden. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass viele Symptome gemeinsam auftreten können (Schmerzen, „Discomfort“, Dyspepsie, Völlegefühl, Übelkeit, Erbrechen, Meteorismus, Obstipation, Stuhleerungsstörungen, Diarrhö), die häufig mit einer viszeralen Hypersensitivität assoziiert sind. Häufig ist eine kombinierte medikamentöse Therapie erforderlich, wobei Funktionsstörungen und Symptomatik nicht miteinander korrelieren müssen. Viele Medikamente sind für spezielle funktionelle Verdauungserkrankungen nicht zugelassen.

Arzneimitteltherapie 2008;26:204–10.

Hintergrund

Funktionelle Verdauungsstörungen gehören zu den Erkrankungen, mit denen der Arzt in Klinik und Praxis am häufigsten konfrontiert wird. So klagten nach einer Umfrage der Apothekenumschau innerhalb eines Jahres über 18% der befragten Bundesbürger über Sodbrennen, Völlegefühl, Übelkeit oder Durchfall [1]. Diese Zahlen werden durch neuere epidemiologische Untersuchungen gestützt, nach denen eine Prävalenz funktioneller Darmerkrankungen in Deutschland von 12,5% für den Reizdarm und von über 22% für Unterbauchschmerzen angegeben wird [2]. Unter funktionellen Darmerkrankungen verstehen wir Erkrankungen, für die sich mit den gängigen Routineverfahren keine ausreichenden strukturellen oder biochemischen Veränderungen finden lassen. Per Definition werden die funktionellen Erkrankungen hierbei durch ihre typische Symptomkonstellation charakterisiert und als Krankheitsentität postuliert. Dies konnte bisher allerdings nur für einige Patienten mit Reizdarmsyndrom durch den Nachweis von charakteristischen Symptomclustern (Bauchschmerzen, Beschwerden in Verbindung mit Stuhlveränderungen/Defäkation) nachgewiesen werden. Diese symptomorientierten und epidemiologisch basierten Definitionen funktioneller Darmerkrankungen werden in regelmäßigen Konsensuskonferenzen (Rom III, [3]) gepflegt und weiterentwickelt. So werden die funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen nach dem revidierten Rom-III-Konsens [3] beim Erwachsenen in sechs voneinander abgrenzbare Syndrome unterglie-

Tab. 1. Einteilung der funktionellen Darmerkrankungen nach der Rom III Konsensuskonferenz [3]

A. Funktionelle Ösophagusstörungen
B. Funktionelle gastroduodenale Störungen (NUD)
C. Funktionelle Darmstörungen (funktionelle Verstopfung/Diarrhö, IBS)
D. Funktionelle abdominale Schmerzen
E. Funktionelle Gallenblasen- und Sphinkter-Oddi-Störungen
F. Funktionelle anorektale Störungen
G. Funktionelle Störungen: Säuglinge und Kleinkinder
H. Funktionelle Störungen: Kinder und Jugendliche

dert und zusätzlich funktionelle Störungen bei Säuglingen und Kleinkindern bzw. Jugendlichen differenziert (Tab. 1). Neuere Untersuchungen lassen vermuten, dass diese symptomorientierte Klassifikation der funktionellen Darmerkrankungen nicht immer zielführend ist, da sich häufig für eine postulierte Krankheitsentität kein einheitliches pathophysiologisches Korrelat erheben lässt und die Symptome nur schlecht mit Funktionsstörungen (z. B. Magenentleerungsstörung) korrelieren (Tab. 2). So findet sich bei der nicht ulzerösen Dyspepsie (Reizmagen, NUD) eine gestörte Fundusrelaxation als Ursache typischer

Prof. Dr. Thomas Frieling, Medizinische Klinik II, Helios Klinikum Krefeld, Lutherplatz 40, 47805 Krefeld, E-Mail: Frieling@Klinikum-Krefeld.de

Tab. 2. Nachteile einer symptom-basierten Einteilung funktioneller Darmerkrankungen

Heterogene Patientengruppen
Unterschiedliche Symptome
Überlappung/Übergang der Symptome
Geringe Korrelation Symptome/Funktionsstörungen
Krankheitsdefinierende Symptomencluster nur für das Reizdarmsyndrom nachgewiesen
Keine einheitlichen pathophysiologischen Korrelate

Beschwerden (frühe Sättigung) nur bei einem geringen Teil der Patienten mit dem Symptom der frühen Sättigung [4] und nur wenige Patienten sprechen auf eine Helicobacter-pylori-Eradikation an. Die Subgruppenbildung in Ulkus-, Dyspepsie- und Dysmotilitätstyp ist artifiziell und ohne pathophysiologische Korrelate [5]. Auch das Reizdarmsyndrom (IBS) repräsentiert eine heterogene Patientengruppe, die aus zahlreichen Subgruppen mit unterschiedlichen pathophysiologischen Korrelaten besteht (Tab. 3). Hierbei wird beim Reizdarm besonders aktuell die Möglichkeit einer unterschwelligeren Entzündung nach initialer Infektion (postinfektiöses Reizdarmsyndrom) diskutiert. Hinzu kommt, dass bei vielen Patienten die Symptome des Reizmagens und des Reizdarmsyndroms überlappend auftreten oder im Laufe der Zeit ineinander übergehen können [6, 7] und die gastrointestinalen Funktionen durch Störungen der viszeralen Sensibilität, der Psychosomatik bzw. des zentralen/enterischen Nervensystems beeinflusst werden.

Allgemeine Therapiemaßnahmen funktioneller Darmbeschwerden

Die Behandlung funktioneller Darmerkrankungen muss auch heute noch *symptomorientiert* erfolgen und sollte zeitlich begrenzt durchgeführt werden (Tab. 4). Hierbei ist zu berücksichtigen, dass viele Symptome gemeinsam auftreten können (z.B. Obstipation, Völlegefühl, Meteorismus), die eine kombinierte medikamentöse Therapie erfordern. So ist in der Regel ein multimodaler Therapieansatz zu wählen, da funktionelle Darmerkrankungen wie das Reiz-

Tab. 3. Erkrankungen mit Symptomen des Reizdarmsyndroms und ihre potenzielle Häufigkeit in Abhängigkeit von der untersuchten Patientengruppe

	Häufigkeit
Zuckermalabsorption	25%
Bakterielle Dünndarmfehlbesiedlung	80%
Gallensalzmalabsorption	50%
Organische Kolonveränderungen	8%
Schilddrüsenveränderungen	8%
Sprue	5%
Intestinale Ischämie	5%
Unterschwellige Entzündungen (postinfektiöses Reizdarmsyndrom, PI-IBS)	10%

Tab. 4. Symptomenspektrum funktioneller Darmerkrankungen

Schmerzen („Discomfort“), viszerale Hypersensitivität
Dyspepsie, Völlegefühl, Übelkeit, Erbrechen
Meteorismus
Obstipation
Stuhleerungsstörungen
Diarrhö



Abb. 1. Therapiestrategien bei funktionellen Darmerkrankungen

darmsyndrom häufig psychische Auffälligkeiten, ungeklärte Symptome und funktionelle Beschwerden in anderen Organsystemen aufweisen (u. a. Fibromyalgie, nicht kardiale Thoraxschmerzen, Postmenstruationsbeschwerden, Ängstlichkeit, Depression) [8]. Aus diesem Grund stützt sich die Therapie funktioneller Darmerkrankungen auf die drei Säulen Allgemeinmaßnahmen/Diätetik, psychotherapeutische Behandlung/Entspannungsübungen und die medikamentöse Therapie (Abb. 1). Entscheidend ist hierbei ein intaktes und vertrauensvolles Arzt-Patienten-Verhältnis, da die Behandlung der unterschiedlichen Symptome in der Regel individuell abgestimmt werden muss. Ein entscheidender Therapiefaktor ist die ausführliche Erklärung der Ursachen der Erkrankung mit Darlegung der pathophysiologischen Konzepte. Die Beschreibung funktioneller Darmerkrankungen als prinzipiell organische Erkrankungen ist für viele Patienten nützlich und hilft, die Angst, als „eingebildeter Kranker“ abgestempelt zu werden, zu nehmen. Therapieziel ist häufig nicht die Beschwerdefreiheit, sondern zu erlernen, mit den Beschwerden umzugehen.

Medikamentöse Therapie funktioneller Darmbeschwerden

Bei der medikamentösen Behandlung funktioneller Darmbeschwerden ist zu beachten, dass in Deutschland und Europa zurzeit kein Medikament für die Therapie spezieller funktioneller Darmerkrankungen wie etwa des Reizdarmsyndroms und seiner Subtypen (diarrhö-obstipationsdominant) zugelassen ist. Charakteristisch für funktionelle Darmbeschwerden ist ihre Symptomen-Überlappung und die hohe Placebo-Rate von über 60% [9], die sich allerdings auch bei der Therapie organischer Erkrankungen findet und klinisch genutzt werden sollte.

Schmerzen („Discomfort“), viszerale Hypersensitivität

Bauchschmerzen („Discomfort“) können durch die zugrunde liegenden unterschiedlichen gastrointestinalen Funk-

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

tionsstörungen bedingt und daher prinzipiell durch die entsprechenden Medikamente (z.B. Prokinetika, Spasmolytika, Säurehemmer) behandelt werden. Zahlreiche Untersuchungen weisen aber darauf hin, dass bei funktionellen Darmerkrankungen wie dem nicht kardialen Thoraxschmerz, der nicht ulzerösen Dyspepsie und dem Reizdarmsyndrom eine peripher und/oder zentral bedingte Störung der Reizwahrnehmung mit dem Vorliegen einer primären viszeralen Hypersensitivität vorliegt. Dies hat auch zu dem Begriff des „irritablen Magendarmtrakts“ („irritable gut syndrome“) geführt. Charakteristisch ist eine erniedrigte Empfindungs- bzw. Schmerzschwelle mit den Phänomenen der Hyperalgesie (verstärkte Empfindung schmerzhafter Stimuli), der Allodynie (schmerzhafte Empfindung nicht schmerzhafter Stimuli) und der Sensibilisierung, wodurch gastrointestinale Funktionen über die regulatorischen Reflexwege des enterischen Nervensystems („Bauchhirn“) verändert werden. Es ist heute davon auszugehen, dass nach der Literatur etwa 20 bis 80% der Reizdarm- und 37 bis 60% der Reizmagenspatienten eine viszerale Hypersensitivität aufweisen [10].

Es sind zurzeit fünf Medikamentengruppen mit potenzieller Beeinflussung der viszeralen Hypersensitivität verfügbar (Tab. 5):

- Opioide
- Serotoninerge Medikamente
- Antidepressiva
- Somatostatinanaloga
- Alpha₂-adrenerge Agonisten

Opioide

Opioide reduzieren die viszerale Sensitivität im Magen-Darmtrakt. Sie spielen in der Klinik bei der Behandlung funktioneller Darmerkrankungen aber praktisch keine Rolle, da sie zum einen nicht für diese Indikation zugelassen sind, häufig zentralnervöse Nebenwirkungen induzieren und ein Suchtpotenzial aufweisen. Zusätzlich liegen überwiegend experimentelle Daten vor. Der Effekt des peripher wirkenden Opioids Fedotozin beim Reizmagen und Reizdarmsyndrom ist enttäuschend. Demgegenüber ist Loperamid (z.B. Imodium®) gut tolerabel, entwickelt seine günstigen Effekte beim Reizdarmsyndrom aber wahrscheinlich über eine Verlangsamung der Darmpassage und eine Relaxation der Darmwand und weniger über einen direkten Effekt auf die viszerale Sensitivität.

Serotoninerge Medikamente

Serotoninerge Medikamente können potenziell über sieben unterschiedliche 5-Hydroxytryptamin(5-HT)-Rezeptoren wirken, von denen die 5-HT₁-, 5-HT₃- und die 5-HT₄-Rezeptoren beim Menschen eine besondere Bedeutung haben. 5-Hydroxytryptamin ist ein entscheidender Botenstoff, der bei der Signaltransduktion von enterochromaffinen Zellen der Darmschleimhaut freigesetzt wird und über 5-HT_{1B/P}-, 5-HT_{3/4}-Rezeptoren die primär intrinsischen afferenten Neurone und über 5-HT₃-Rezeptoren die extrinsischen Afferenzen und die Hinterwurzelneurone aktiviert. Hierbei können sowohl 5-HT-Rezeptoragonisten als auch -antagonisten potenziell die viszerale Sensibilität modulieren (Tab. 5). Alle 5-HT₃-Rezeptorantagonisten und 5-HT₄-Re-

zeptoragonisten haben beim Menschen keine gesicherte direkte Wirkung auf die viszerale Sensibilität und wirken wahrscheinlich über ihre regulatorischen Effekte auf Motilität, enterische Reflexe, Sekretion und Absorption. Positive Effekte für Diarrhö-dominante weibliche Reizdarmpatienten konnten für Alosetron nachgewiesen werden. Dieses Präparat steht zurzeit unter restriktiven Vorgaben in den USA zur Verfügung. Nachdem das Medikament vom Markt genommen worden war, wurde es mit einer um 50% verringerten Anfangsdosierung, einer restriktiveren Indikation und bestimmten Verkaufseinschränkungen wieder eingeführt. Cilansetron mit ähnlicher Wirkung bei männlichen und weiblichen Reizdarmpatienten befindet sich zurzeit in Phase-III-Studien. Tegaserod hat positive Effekte bei weiblichen Obstipations-dominanten Reizdarmpatienten, wird aber zurzeit in den USA von der Firma nicht mehr vermarktet und verkauft.

Trizyklische Antidepressiva und Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Trizyklische Antidepressiva und Serotonin-Wiederaufnahmehemmer haben einen gesicherten analgetischen Effekt bei Reizmagen- und Reizdarmpatienten, der wahrscheinlich durch ihre komplexe Wirkung auf serotoninerge, opioide und adrenerge Nerven bedingt ist. So gibt es keinen gesicherten Hinweis auf eine direkte Reduktion der viszeralen Sensitivität. Die verminderte Empfindung von Symptomen beruht wahrscheinlich auf einer Modulation der zentralen Reizverarbeitung und scheint unabhängig von einem psychotropen Effekt.

Serotoninanalogon Octreotid

Das Serotoninanalogon Octreotid (Sandostatin®) kann die viszerale Sensitivität beim Menschen reduzieren. Octreotid besitzt eine hohe Affinität zu drei (Somatostatin-Rezeptor 2, 3, 5) der fünf Somatostatin-Rezeptoren und wirkt wahrscheinlich über Teile des zentralen Nervensystems, die nicht der Bluthirnschranke unterliegen, bzw. über eine Aktivierung vagaler Afferenzen, Subgruppen von viszeralen Mechanorezeptoren und spinalen Afferenzen. Im Vergleich zu Gesunden mag Octreotid spezifisch den hypersensitiven Zustand bei funktionellen Darmerkrankungen mit Reduktion der Schmerz- und Missempfindungsschwellen reduzieren.

Alpha₂-adrenerge Agonist Clonidin

Obwohl der Alpha₂-adrenerge Agonist Clonidin (z.B. Catapresan®) beim Menschen die Schmerzperzeption während einer Magen- bzw. Kolondehnung, wahrscheinlich über eine Erhöhung der Wandcompliance, reduzieren kann, liegen zurzeit keine Untersuchungen über einen Einfluss auf die viszerale Sensitivität bei funktionellen Darmerkrankungen vor. Der Einsatz von Clonidin wird durch die Nebenwirkungen (Schwindel, Mundtrockenheit) limitiert.

Es fehlen, mit Ausnahme der trizyklischen Antidepressiva, klinisch einsetzbare spezifische Medikamente zur Beeinflussung der Schmerzschwelle. Es müssen daher bei Bauchschmerzen weiterhin orale Spasmolytika bzw. Anticholinergika (Butylscopolamin [z.B. Buscopan®], Drofenin [z.B.

Spasmoplus®), Trospiumchlorid [z. B. Spasmex®], Mebeverin [Duspatal®], Pfefferminzöl [z. B. Medacalm®], Nitrate [z. B. Isoket®]) eingesetzt werden, die über eine Hemmung des gastrokolischen Reflexes und der Motilität und über eine Druckminderung im Sigma zu einer Linderung führen können. Auch trizyklische Antidepressiva können durch ihre anticholinerge Wirkung hilfreich sein.

Dyspepsie, Völlegefühl, Übelkeit, Erbrechen

Mit dem Begriff „Dyspepsie“ wird ein Spektrum von Beschwerden zusammengefasst, die der Patient im Oberbauch, das heißt zwischen Umbilicus und Processus xyphoideus und seitlich begrenzt durch die Medioclaviculinie, lokalisiert. Diese Symptome sind Ausdruck der subjektiven Empfindung des Patienten. Sie beinhalten Schmerzen und Unbehagen („Discomfort“), für die der Arzt eine Ursache im Gastroduodenalbereich vermutet. Zu den dyspeptischen Beschwerden gehören epigastrische Schmerzen, manchmal von brennender Qualität, postprandiales Völlegefühl, frühe Sättigung, Blähungen im Oberbauch, epigastrisches Brennen, Übelkeit, Erbrechen und Luftaufstoßen. Grundsätzlich können dyspeptische Beschwerden akut, beispielsweise bei einer Gastroenteritis, oder chronisch auftreten, und sie können organische (z. B. Ulkus, Refluxerkrankung,

Pankreaserkrankung, Herz-Muskelerkrankungen) oder funktionelle Ursachen haben. Von einer *funktionellen Dyspepsie* spricht man immer dann, wenn durch die üblichen diagnostischen Verfahren keine organische, systemische oder metabolische Ursache der Beschwerden gefunden werden kann [3]. Die Ursache der *funktionellen Dyspepsie* ist weiterhin unklar und wahrscheinlich sind mehrere Subgruppen mit unterschiedlicher Pathophysiologie vorhanden. Zurzeit werden folgende Ursachen vermutet [4, 5, 11]:

- Veränderte Motorfunktionen
- Veränderte viszerale Perzeption (Hyperalgesie)
- Veränderte zentrale Reizverarbeitung
- Helicobacter-pylori-Infektion
- Verminderte Fundus-Akkommodation mit erhöhter Wandspannung
- Antrale Hypomotilität mit verzögerter Magenentleerung
- Postinfektiöse Ursache (ähnlich wie beim Reizdarmsyndrom)

Alle Patienten mit neu aufgetretener Dyspepsie, mit Alarmsymptomen (Gewichtsverlust, Blutung) und älter als 55 Jahre sollten gastroskopiert werden [12, 13]. Bei allen anderen Patienten ist zunächst eine probatorische Protonenpumpenhemmer-Therapie bzw. die nicht invasive Helicobacter-pylori-Testung mit Eradikation gerechtfertigt.

Tab. 5. Medikamente* mit potenzieller direkter Beeinflussung der viszeralen Sensibilität beim Reizdarmsyndrom [10]

Substanzgruppe	Medikament	Effekte	Anmerkung
μ-Opioidagonist	Fentanyl	Erhöhung der Schwellen für Missempfindung und Schmerzen	Nicht zugelassen für IBS, zentralnervöse Nebenwirkungen, Suchtpotenzial
κ-Opioidagonist	Fedotozin	Erhöhung der Schwellen für Missempfindung und Schmerzen	Nicht zugelassen für IBS, periphere Wirkung, nur geringe Wirkung bei IBS und NUD
μ-, κ-, σ-Opioidagonist	Trimebutin	Keine gesicherte direkte Wirkung auf viszerale Sensitivität	Nicht zugelassen für IBS, unklarer Wirkungsmechanismus
Opioidagonist	Loperamid	Verbesserung der Diarrhö Verminderung Schmerzintensität	Nicht zugelassen für IBS, keine Studien bei IBS zu viszeraler Sensitivität
5-HT ₃ -Rezeptorantagonist	Alosetron Ondansetron Granisetron Tropisetron Cilansetron	Keine gesicherte direkte Wirkung auf viszerale Sensitivität, mögliche indirekte Wirkung über zentrale Effekte	Alosetron: gesicherte Wirkung bei Diarrhö-dominantem IBS, in den USA wegen Nebenwirkungen vom Markt genommen und wieder zugelassen unter restriktiven Bedingungen für weibliche Diarrhö-dominante IBS-Patienten, alle anderen Medikamente nicht zugelassen für IBS
5-HT ₄ -Rezeptoragonist	Prucalopid Tegaserod	Keine gesicherte direkte Wirkung auf viszerale Sensitivität, Stimulation von Peristaltik und Chloridsekretion	Tegaserod: gesicherte Wirkung bei Obstipations-dominantem IBS, wird in den USA von der Firma nicht mehr vermarktet und verkauft Prucaloprid: nicht zugelassen für IBS, keine weiteren Untersuchungen
5-HT ₁ -Rezeptoragonist	Sumatriptan Buspiron	Keine gesicherte direkte Wirkung auf viszerale Sensitivität	Nicht zugelassen für IBS, unklarer Wirkungsmechanismus
Antidepressiva	Imipramin Desipramin Amitriptylin Paroxetin Fluoxetin	Wirkung von trizyklischen Antidepressiva auf viszerale Sensitivität während mentalem Stress	Nicht zugelassen für IBS, gesicherte Wirkung bei IBS, Wirkung wahrscheinlich unabhängig von psychotropen Effekten
Somatostatinanaloga	Octreotid	Reduziert Reaktion mechanosensitiver spinaler Afferenzen, Wirkung bei hypersensitiven Patienten	Nicht zugelassen für IBS, anekdotische Berichte über günstige Effekte auf IBS-Symptome
Alpha ₂ -adrenerge Agonisten	Clonidin	Keine gesicherte direkte Wirkung auf viszerale Sensitivität	Nicht zugelassen für IBS, keine Studie verfügbar

*Die Zulassungen sollten beachtet werden; IBS: Reizdarmsyndrom; NUD: funktionelle gastroduodenale Störungen

Tab. 6. Medikamentöse Therapiestrategien* bei der funktionellen Dyspepsie

Schmerzen, Brennen, Unbehagen
■ Antazida, Sucralfat
■ H ₂ -Blocker
■ Protonenpumpenhemmer
■ Eradikation <i>Helicobacter pylori</i>
Völlegefühl
■ Domperidon
■ Metoclopramid
■ Tegaserod
■ Erythromycin
Meteorismus (Tab. 8)
Psyche (Schmerzswellenanhebung, Stimmungsaufhellung)
■ Amitriptylin
■ Imipramin
■ Trimipramin
■ Doxepin
■ Johanniskraut
■ Kava Kava
Bauchschmerzen
■ Butylscopolamin
■ Drofenin
■ Trospiumchlorid
■ Trihexyphenidyl
■ Mebeverin
■ Pfefferminzöl
■ Nitrate
■ Trizyklische Antidepressiva (anticholinerg Effekt)

* Die Zulassungen sollten beachtet werden

Die frühe Endoskopie lohnt sich aber häufig, da sie die Patienten vor Tumorängsten befreit, die Patientenzufriedenheit steigert und die Arztbesuche und Kosten senken kann [14]. Diätetische Maßnahmen beinhalten mehrere kleinere Mahlzeiten und das Vermeiden von Fett und scharfen Gewürzen. Die medikamentöse Therapie sollte, auch in Kenntnis der oben genannten Einschränkungen, symptomorientiert sein. Hierbei muss die gesamte Palette der verfügbaren Wirkungsprinzipien ausgenutzt werden (Tab. 6).

Neuerdings werden vermehrt Phytopharmaka (z. B. Iberogast®) eingesetzt. Hier haben Untersuchungen am Tier und beim Menschen eine Stärkung der postprandialen Fundusrelaxation und eine Steigerung der antralen Motilität nachgewiesen [15, 16]. Auch Probiotika könnten vielleicht bei postinfektiöser funktioneller Dyspepsie ähnlich wie beim postinfektiösen Reizdarmsyndrom [17] positive Effekte aufweisen.

Meteorismus

Klinisch relevanter Meteorismus, das heißt das subjektive Gefühl der Bauchdistension, kann in Verbindung mit funktionellen Darmerkrankungen (Reizdarmsyndrom, Reizmagens) oder isoliert auftreten. Im letzteren Fall spricht man von funktionellem Meteorismus („functional bloating“). Blähungen sind häufig mit früher Sättigung und/oder Übelkeit assoziiert [18]. Tabelle 7 zeigt die möglichen Ursachen von Blähungen. Nach heutigen Vorstellungen sollte grundsätzlich zwischen Blähungen und vermehrter Flatulenz unterschieden werden. Blähungen treten in der Regel durch

Tab. 7. Potenzielle Ursachen von Blähungen

Magenfunktionsstörung (verminderte Magenakkommodation, verzögerte Magenentleerung, antroduodenale Dysmotilität, Fehlverteilung von Nahrung)
Viszerale Hypersensitivität (Reizmagens, Reizdarm)
Intestinale Pseudoobstruktion
„gas-bloat“-Syndrom (Fundoplicatio)
Kaskadenmagens
Magenausgangsstenose/intestinale Obstruktion
Obstipation, Stuhlentleerungsstörungen
Vermehrtes Luftschlucken („Luftschlucken“)
Ballaststoffe (Weizenkleie, Leinsamen)
Milchzuckerunverträglichkeit
Bakterielle Dünndarmfökalbesiedlung
Intestinale Infektionen
Veränderte Darmflora
Medikamente (Lactulose, weibliche Sexualhormone)
Aszites, Schwangerschaft, Tumore

Tab. 8. Therapie* von Blähungen

Allgemeinmaßnahmen
Diätetik
Stuhlnormalisierung
Oberflächenaktive Substanzen (Dimethylpolysiloxan)
Phytotherapeutika (Iberis amara/Kamille/Kümmel/Fenchel/Anis/Minze/Melisse/Angelika/Asa foetida)
Prokinetika (Tab. 6)
Probiotika

* Die Zulassungen sollten beachtet werden

eine Passageverlangsamung und/oder Hypersensitivität des Verdauungstraktes auf, während eine vermehrte Flatulenz durch einen gesteigerten Gastransport bedingt zu sein scheint. Entgegen früherer Vorstellung werden Blähungen nicht durch eine vermehrte Gasbildung bedingt.

Bei der Therapie (Tab. 8) des Meteorismus sollten zunächst Allgemeinmaßnahmen mit Aufklärung über mögliche Mechanismen (Luftschlucken), Verhaltensänderungen (Vermeiden von hastigem Essen und voluminösen Mahlzeiten, autogenes Training), Diätetik (fettarme Mahlzeiten, mehrere kleinere Mahlzeiten, Vermeidung von natürlichen Ballaststoffen) versucht werden. Medikamentös können oberflächenaktive Substanzen, Phytotherapeutika, Prokinetika und Probiotika eingesetzt werden [19]. Im Einzelfall kann auch eine Stuhlnormalisierung durch Laxanzien und die Behandlung von Stuhlentleerungsstörungen („outlet obstruction“) hilfreich sein, da ein stuhlgefülltes Kolon über retrograde Nervenreflexe die Magenentleerung und den Dünndarmtransit verzögert.

Obstipation

Die chronische Obstipation ist eine der häufigsten Beschwerden in der Allgemeinbevölkerung. Bei großer Schwan-

kunftsweite der normalen täglichen oder wöchentlichen Stuhlfrequenz empfinden Patienten häufig eine erschwerte Stuhlentleerung mit der Notwendigkeit des Pressens als Obstipation. Grundsätzlich ist zwischen einer Obstipation mit verlangsamter Dickdarmpassage („slow-transit constipation“) und einer Obstipation bei anorektaler Entleerungsstörung („outlet obstruction“) zu differenzieren. Häufig treten beide Formen der Obstipation auch kombiniert auf. Mit der chronischen Obstipation sind häufig weitere Symptome wie unter anderem die Stuhlinkontinenz verbunden, nach der gezielt gefragt werden muss.

Entgegen früheren Vorstellungen gibt es in der Literatur keine Belege für eine „Autointoxikation“ durch Stuhl, eine Laxanzien-Gewöhnung mit vermehrter Darmträgheit oder einer „Rebound-Obstipation“ nach Absetzen von Laxanzien. Ebenfalls sind ein elongiertes Kolon („Dolichokolon“) oder eine verminderte Ballaststoffaufnahme in der Regel keine Ursache für eine Obstipation [20]. Sexualhormone und eine Hypothyreose haben nur einen begrenzten/seltenen Einfluss auf die Stuhlpassage. Obwohl der therapeutische Effekt einer gesteigerten Flüssigkeits- und Ballaststoffzufuhr, vermehrter körperlicher Aktivität oder Gewichtsreduktion auf die Obstipation gering ist, werden sie zunächst im Rahmen der Allgemeinmaßnahmen empfohlen (Tab. 9). Hierzu gehört ebenfalls der Hinweis an den Patienten, dass ein über mehrere Tage ausbleibender Stuhlgang ohne Krankheitsrelevanz ist. Es sollte gezielt nach obstipationsauslösenden Medikamenten gefahndet werden [21]. Bei der Auswahl von Ballaststoffen sollten nicht blähende Präparate (z. B. lösliche Ballaststoffe) bevorzugt werden. Beim Einsatz von Laxanzien eignen sich zunächst osmotische Laxanzien in Form von nicht resorbierbaren Mono- und Disacchariden (z. B. Lactulose [z. B. Bifiteral®]), salinischen Laxanzien und besonders wasserbindenden Polyethylenglycolen (PEG; Macrogol, z. B. Movicol®). Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Macrogole erst nach mehreren Tagen der Einnahme ihre stuhlfördernde Wirkung erzielen. Schließlich können die stimulierenden Laxanzien (Diphenylmethan-Derivate, konjugierte Anthrachinon-Derivate) eingesetzt werden. Sie vermindern die Flüssigkeitsresorption, stimulieren die Motilität und die Prostaglandinfreisetzung. Bei regelhaftem Gebrauch sind diese aktiven Laxanzien gute Therapieoptionen für schwere Formen der Obstipation. Eine Laxanzien-Abhängigkeit des Darms oder Schädigungen der Darmnerven müssen entgegen früheren Auffassungen nicht befürchtet werden. Die Melanosis coli ist harmlos, prinzipiell reversibel und Folge einer längeren Einnahme von Anthrachinonen. Die Wirkung von Prokinetika (Prostaglandin-E₁-Agonisten [Misoprostol], Makrolid-Antibiotika, Bethanechol) auf den Dickdarm sind begrenzt und Kolokinetika zurzeit

Tab. 9. Therapie* der Obstipation („Slow-Transit Constipation“)

Allgemeinmaßnahmen: Gewichtsreduktion, körperliche Aktivität, Suche nach obstipationsauslösenden Medikamenten
Diätetik: Flüssigkeitszufuhr, Ballaststoffe (cave: blähende Ballaststoffe)
Osmotische Laxanzien: nicht resorbierbare Mono- und Disaccharide, salinische Laxanzien, Polyethylenglycole
Aktive Laxanzien: Diphenylmethan- und konjugierte Anthrachinon-Derivate

* Die Zulassungen sollten beachtet werden

Tab. 10. Therapie* anorektaler Funktionsstörungen („outlet obstruction“, Inkontinenz)

Allgemeinmaßnahmen/Diätetik (Tab. 9)
Verhaltenstherapie
Beckenbodentraining/Biofeedback/Elektrostimulation
Toiletentraining (Mikroklysmen/Kohlendioxid-bildende Zäpfchen)
Lösliche Ballaststoffe/Osmotische Laxanzien (Tab. 9)

* Die Zulassungen sollten beachtet werden

nicht zugelassen. Die Rolle der Probiotika bei der Therapie der Obstipation ist zurzeit noch unklar.

Stuhlentleerungsstörungen („outlet obstruction“, Inkontinenz)

Anorektale Funktionsstörungen führen zu den Leitsymptomen der Obstipation („outlet obstruction“) und der Stuhlinkontinenz. Häufig geben die Patienten auf Nachfrage das Gefühl der unvollständigen Stuhlentleerung und die Entleerung kleinerer Stuhlportionen, die die Patienten als Durchfall interpretieren, an. Die Therapie richtet sich nach der jeweiligen Symptomatik und sollte multidisziplinär in Zusammenarbeit mit Gastroenterologen, Chirurgen, Gynäkologen, Urologen, Physiotherapeuten und Psychologen erfolgen (Tab. 10).

Bei Stuhlentleerungsstörungen sollte immer eine Ernährungsberatung mit eventueller Substitution von löslichen Ballaststoffen erfolgen und eine Lactoseintoleranz ausgeschlossen werden. Ziel ist die Konsistenzvermehrung des Stuhls, wodurch die Entleerung erleichtert und Inkontinenzepisoden vermindert werden. Bestehen Hinweise auf eine unvollständige Entleerung, Prolaps oder Überlaufinkontinenz, kann eine so genannte Verhaltenstherapie und/oder ein Toiletentraining eingesetzt werden. Hierbei versucht der Patient, das Pressen während der Defäkation zu vermeiden und zu definierten Zeiten über die Applikation von Klysmen oder Kohlendioxid-bildenden Zäpfchen [z. B. Leci-carbon®] den Enddarm vollständig zu entleeren. Sinnvoll ist auch im Einzelfall die Stuhlimpaktierung durch einen Hebe-Senkeinlauf zu beseitigen. Ergänzend kann ein Beckenbodentraining und ein Biofeedback-Training (spastischer Beckenboden) eingesetzt werden. Osmotische Laxanzien können im Einzelfall ebenfalls hilfreich sein.

Diarrhö

Bei der funktionellen Diarrhö liegen in der Regel nicht die klassischen Durchfallkriterien wie vermehrte Stuhlfrequenz (> 3 Stuhlgänge/Tag), vermehrtes Stuhlgewicht (> 200 g/Tag) oder vermehrtes Stuhlfett (> 7 g/Tag) vor. Die Patienten klagen vielmehr über häufigere kleinere Stuhlportionen verminderter Konsistenz, die mit dem Gefühl der unvollständigen Stuhlentleerung einhergehen können und eine Stuhlentleerungsstörung vermuten lassen. Häufiges Begleitsymptom sind ebenfalls Meteorismus und vermehrte Darmgeräusche. Nach einer genauen Anamnese

Tab. 11. Therapie* der funktionellen Diarrhö

Diätetik (Milchzuckerunverträglichkeit, Ballaststoffe)
Adaptation der Lebensweise, Toiletentraining
Medikamentöse Therapie
■ Flohsamen, lösliche Ballaststoffe (Benefiber)
■ Mikroklysmen, Lecicarbon supp.
■ Gallensäurebinder (z. B. Colestyramin)
■ Loperamid
■ Trizyklische Antidepressiva (Schmerz & imperativer Stuhldrang)
■ Clonidin (diabetische Diarrhö)

* Die Zulassungen sollten beachtet werden

mit Erfassung der Stuhlfrequenz, der Stuhlkonsistenz, der Begleitsymptomatik, der Begleiterkrankungen (z. B. Diabetes mellitus), Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Auslandsaufenthalten und Medikamenteneinnahme sollten zunächst organische Ursachen (u. a. Infektionen, Sprue, kollagene oder lymphozytäre Kolitis) durch Stuhldiagnostik, obere und untere gastrointestinale Endoskopie mit Stufenbiopsien bzw. Wasserstoffatemtest (Milchzuckerunverträglichkeit, bakterielle Dünndarmfehlbesiedlung) ausgeschlossen werden. Die Therapie sollte stufenweise erfolgen und beinhaltet zunächst diätetische Empfehlungen mit Optimierung der Ballaststoffzufuhr (Flohsamen, lösliche Ballaststoffe) zur Verbesserung der Stuhlkonsistenz (Tab. 11).

Durch Adaptation der Lebensweise soll bei Vorliegen von Stuhlentleerungsstörungen die kontrollierte Stuhlentleerung (z. B. Toiletentraining) erreicht werden. Im Einzelfall kann die Bindung von Gallensäuren (Colestyramin) hilfreich sein. Bei Schmerzen und imperativem Stuhldrang eignen sich häufig trizyklische Antidepressiva, die durch ihren anticholinergen Effekt die Symptomatik verbessern können. Das peripher wirkende Opioid Loperamid kann durch Verlangsamung des Kolontransits mit vermehrter Flüssigkeitsresorption und Relaxation der Darmwand zur Verminderung der Stuhlfrequenz und Erhöhung der Stuhlkonsistenz führen. Codeinsulfat und Tinktura opii sollten bei der funktionellen Diarrhö und Ausschluss von organischen Ursachen keine Rolle spielen. Einen Sonderfall stellt die so genannte diabetische Diarrhö mit häufig nächtlichen, voluminösen und braunen Stühlen dar. Sie ist wahrscheinlich durch eine verminderte Flüssigkeitsresorption infolge einer adrenergen Fehlregulation bedingt und spricht häufig auf niedrig dosiertes Clonidin an.

Fazit

Funktionelle Verdauungsbeschwerden finden sich häufig in der Allgemeinbevölkerung und können definierten Krankheitsbildern (z. B. Reizdarm, Reizmagen) zugeordnet werden. Nach Ausschluss organischer Ursachen ist die Therapie symptomorientiert. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass eine große Überlappung der Beschwerden vorliegen kann, dass Funktionsstörungen und Symptomatik nicht miteinander korrelieren müssen, und dass viele Medikamente für spezielle funktionelle Verdauungserkrankungen nicht zugelassen sind.

Pharmacotherapy of functional gastrointestinal disorders

Functional gastrointestinal disorders are among the most frequent disorders seen in hospital and clinical practice. They comprise different disorders without structural or biochemical abnormalities as detected by routine evaluation. In adults, functional gastrointestinal disorders are classified into six different subclasses (A. Functional esophageal disorders, B. Functional gastroduodenal disorders, C. Functional Bowel Disorders, D. Functional abdominal pain syndrome, E. Functional gallbladder and sphincter of oddi disorders, F. Functional anorectal disorders) according to the Rom-III-consensus. The therapy of functional gastrointestinal disorders is symptom-based and should be only temporary after exclusion of organic diseases. There might be a great overlap of symptoms (pain, "discomfort", dyspepsia, nausea, vomiting, meteorism, constipation, straining, diarrhea) very often associated with visceral hypersensitivity. In addition, symptoms and altered function may show only poor correlation. Despite the frequent demand of pharmacotherapy most drugs are not approved for the treatment of functional gastrointestinal disorders.

Keywords: Functional gastrointestinal disorders, visceral hypersensitivity, dyspepsia, meteorism, constipation, straining, diarrhea, pharmacotherapy

Literatur

1. GfK Marktforschung Nürnberg (2006). Die 100 wichtigsten Krankheiten. Woran die Deutschen nach Selbsteinschätzung leiden. Apothekenumschau 1/2006.
2. Icks A, Haastert B, Enck P, Rathmann W, et al. Prevalence of functional bowel disorders and related health care seeking: a population-based study. Z Gastroenterol 2002;40:177-83.
3. Drossmann DA, Rome III. The functional gastrointestinal disorders. Lawrence, KS, USA: Allen Press, Inc., 2006.
4. Karamanolis G, Caenepeel P, Arts J, Tack J. Association of the predominant symptom with clinical characteristics and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia. Gastroenterology 2006;130:296-303.
5. Tack J, Bisschops R, Sarnelli G. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. Gastroenterology 2004;127:1239-55.
6. Gwee K-A, Seng Boon Chua A. Functional dyspepsia and irritable bowel syndrome, are they different entities and does it matter? World J Gastroenterol 2006;12:2708-12.
7. Cremonini F, Talley NJ. Review article: the overlap between functional dyspepsia and irritable bowel syndrome - a tale of one or two disorders? Aliment Pharmacol Ther 2004;20(Suppl 7):40-9.
8. North C, Hong BA, Alpers DH. Relationship of functional gastrointestinal disorders and psychiatric disorders: implication for treatment. World J Gastroenterol 2007;13:2020-7.
9. Enck P, Klosterhalfen S. The placebo response in functional bowel disorders: perspectives and putative mechanisms. Neurogastroenterol Motil 2005;17:325-31.
10. Kuiken SD, Tytgat GN, Boeckxstaens GE. Review article: drugs interfering with visceral hypersensitivity for the treatment of functional gastrointestinal disorders - the clinical evidence. Aliment Pharmacol Ther 2005;21:633-51.
11. Gregersen H, Frieling T. Function and dyspepsia: a start of a new friendship. Neurogastroenterol Motil 2004;16:271-3.
12. Veldhuyzen van Zanten S, Flook N, Chiba N. Management of patients with uninvestigated dyspepsia. CMAJ 2001;164:174-5.
13. Riemann JF. Funktionelle Dyspepsie - Gastritis - Ulkuskrankheit. Internist 2006;47:567.
14. Bytzer P, Hansen JP, Schaffalitzky de Muckadell OB. Empirical H2-blocker therapy or prompt endoscopy in management of dyspepsia. Lancet 1994;343:811-6.
15. Melzer J, Rösch W, Reichling J, Brignoli R, et al. Meta-analysis: phytotherapy of functional dyspepsia with the herbal drug preparation STW 5 (Iberogast). Aliment Pharmacol Ther 2004;20:1279-87.
16. Hohenester B, Ruehl A, Kelber O, Schemann M. The herbal preparation STW5 (Iberogast) has potent and region-specific effects on gastric motility. Neurogastroenterol Motil 2004;16:765-73.
17. Frieling T. Functional and inflammatory bowel disorders. Med Klin (Munich) 2005;101(Suppl 1):139-42.
18. Zar S, Benson MJ, Kumar D. Review article: bloating in functional bowel disorders. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:1867-76.
19. Wagner H, Allescher HD. Multi-target therapy in functional dyspepsia. Phytomedicine 2006;13(Suppl V):1-130.
20. Müller-Lissner SA, Kamm MA, Scarpignato C, Wald A. Myth and misconceptions about chronic constipation. Am J Gastroenterol 2005;100:232-42.
21. Locke GR, Pemberton JH, Phillips SF. American gastroenterological association medical position statement: guidelines on constipation. Gastroenterology 2000;119:1761-78.

Nächtliche Medikamentenverwechslung auf Intensivstation: Gabe eines Muskelrelaxans statt eines Betablockers

Silke Reddersen, Patty Hirsch, Eric Stricker, Jörg Zieger und Marcus Rall, Tübingen

Der Fall

Ein Patient auf Intensivstation entwickelte noch während der Nachtschicht in den frühen Morgenstunden eine tachykarde Rhythmusstörung. Der hinzugerufene Arzt gab an die Pflegekraft die mündliche Anordnung, vorsichtig einen Betablocker zu spritzen. Auf die Frage der Pflegekraft, ob sie Beloc® (Metoprolol, Betablocker) spritzen solle, antwortete der Arzt, dass dieses unter Umständen zu lange wirken könnte und sie lieber Esmolol (Brevibloc®, ultrakurzwirksamer Betablocker) nehmen solle, aber vorsichtig und titriert. Gleich anschließend musste sich der Arzt um einen anderen Patienten kümmern und wurde nach etwa 5 Minuten von diesem weggerufen, weil es dem Patienten, der die Rhythmusstörung

entwickelt hatte, nicht gut ginge. Es fiel auf, dass die Herzfrequenz noch höher war und der Patient mit großen, ängstlichen Augen im Bett lag und nach Luft schnappte. Die Frage nach Atemnot wurde bejaht. Es stellt sich heraus, dass der Patient nicht Esmolol, sondern Esmeron® (Rocuronium, ein mittellang wirksames Muskelrelaxans) bekommen hatte. Es wurde umgehend eine Intubationsnarkose zur Sicherung der Atemwege und Bewusstseinsausschaltung des versehentlich wach relaxierten Patienten eingeleitet.

Mögliche Ursachen und Begleitfaktoren

Aufgrund einer hohen Arbeitsbelastung (Betreuung mehrerer schwerkranker Patienten durch einen Arzt)

wurde darauf verzichtet, die Anordnung schriftlich festzulegen, diese wurde nur mündlich getroffen. Zusätzlich wurden dabei Handels- und Wirkstoffnamen in einer Anordnung verwendet. Von der Pflegekraft wurde die Anordnung nicht noch einmal wiederholt (Kommunikationsschleife nicht geschlossen), so dass dem Arzt die Verwechslung nicht aufgefallen ist und er davon ausging, dass die Pflegekraft sein mentales Modell teilte und einen Betablocker spritzen würde.

Mögliche Ursachen hierfür könnten sein: Es handelt sich um ein akustisches Missverständnis, die Pflegekraft hat die Anordnung akustisch nicht verstanden. Dazu müsste man aber davon ausgehen, dass der Pflegekraft die Wirkungsweise von Esmeron® nicht bekannt war und Esmeron® für einen Betablocker gehalten wurde, was eine weitere Ursache für die Entstehung dieses Zwischenfalls sein könnte. Hinzu kommt, dass das Arbeiten während der Nacht und besonders in den frühen Morgenstunden zum Ende der Schicht oder des Dienstes mit einem größeren Risiko für Fehler verbunden ist und man deshalb besonders sicher arbeiten sollte, zum Teil aber einfach „zu müde“ dazu ist (Abb. 1).

Positiv war: Nachdem klar wurde, dass nicht das richtige Medikament verab-

Fallberichte und Wissenswertes zur Arzneimitteltherapie aus den Incident Reporting Systemen PaSIS und PaSOS

Herausgegeben von Marcus Rall, Jörg Zieger, Eric Stricker, Silke Reddersen, Patty Hirsch, Peter Dieckmann

Tübinger Patienten-Sicherheits- und Simulationszentrum (TüPASS)

Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Tübingen
www.tupass.de

Patienten-Sicherheits-Informationen-System www.pasis.de

Patienten-Sicherheits-Optimierungs-System von DGAI/BDA www.pasos-ains.de

E-Mail: marcus.rall@med.uni-tuebingen.de

Die Fallberichte sind den Incident Reporting Systemen PaSIS (www.pasis.de) oder PaSOS (www.pasos-ains.de) entnommen. Die Fälle werden nicht in der Form wiedergegeben, in der die Originalmeldungen eingingen. Für diese Serie werden die anonymisierten Fallberichte zusammengefasst und moderiert. Das bedeutet, dass im Hinblick auf ein besseres Verständnis einzelne Informationen weggelassen oder hinzugefügt werden und die Fälle daher vom Originalbericht abweichen können. Auch die Gedanken zur Analyse können nicht erschöpfend sein und müssen zum Teil spekulativ bleiben. Das Ziel dieser Fallvorstellungen ist die Sensibilisierung für mögliche Gefahren im Umgang mit Medikamenten und die Vorstellung von Vorschlägen, welche die Gefahren oder deren Schädigungspotenzial reduzieren können. Alle Vorschläge müssen von jedem Anwender entsprechend kritisch überprüft werden. Über Anregungen, Kritik und anderes Feedback freuen sich die Herausgeber jederzeit.

Dr. med. Silke Reddersen, Patty Hirsch, Dipl.-Ing. (FH), Eric Stricker MSc, Dr. med. Jörg Zieger, Dr. med. Marcus Rall, Tübinger Patienten-Sicherheits- und Simulationszentrum (TüPASS), Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Tübingen, www.tupass.de, Patienten-Sicherheits-Informationen-System, www.pasis.de, www.pasos-ains.de, Silberstraße 7, 72076 Tübingen, E-Mail: silke.reddersen@med.uni-tuebingen.de

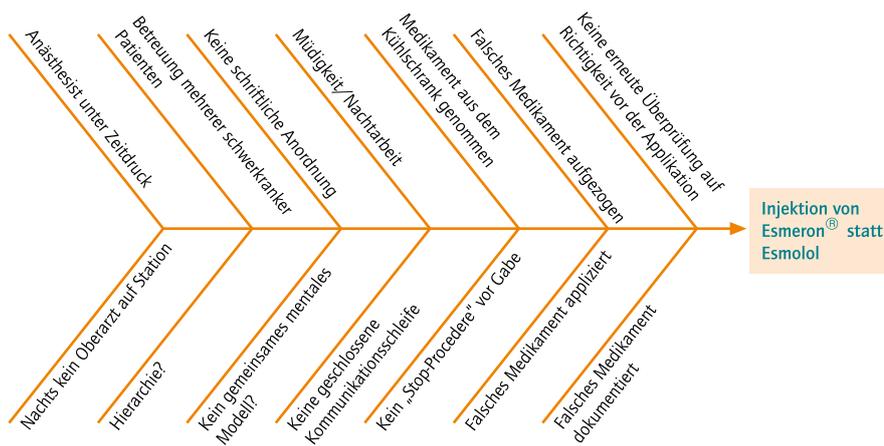


Abb. 1. Ursachen und Begleitfaktoren, die zur Medikamentenverwechslung, das heißt zur Injektion des Muskelrelaxans Esmeron® statt des Betablockers Esmolol, geführt haben (Fishbone-Diagramm, nach Ishikawa)

reicht worden war, wurde sofort der Arzt informiert. So konnte umgehend eine Narkose eingeleitet und der Patient sediert und beatmet werden, bis die Wirkung des Muskelrelaxans nachließ.

Gedanken zu Analyse und Präventionsmöglichkeiten

Aspekte Mensch (M) – Technik (T) – Organisation (O)

M: Fehlende geschlossene Kommunikationsschleife, Müdigkeit, eventuell fehlendes gemeinsames mentales Modell

T: Für fast jedes Medikament gibt es einen Wirkstoff und einen Handelsnamen

O: Hohe Arbeitsbelastung, Zeitdruck, Nachtarbeit, keine schriftliche Anordnung

Die Verabreichung einer falschen Medikation ist häufig die Ursache für unvorhergesehene Zwischenfälle im Krankenhaus. Das Institute of Medicine schätzt, dass in den USA jährlich 1,5 Mio. vermeidbare unerwünschte Medikamentenreaktionen auftreten (umgerechnet wären dies pro Tag 4106 Medikamentenreaktionen) [1]. Kopp et al. [2] fanden bei einer Beobachtungsstudie auf internistischen und chirurgischen Intensivstationen, dass es bei jeder fünften Medikamentenapplikation zu einem Medikationsfehler kommt. Alle diese Fehler wären vermeidbar gewesen. Die meisten Fehler konnten auf vergessene Applikation, falsche Dosis, falsches Medi-

kament, falsche Technik oder Medikamenteninteraktionen zurückgeführt werden.

Bates et al. [3] konnten in einer Studie, in der Medikamentenfehler anhand von Berichtssystemen untersucht wurden, zeigen, dass es zu 0,3 Medikamentenfehlern pro Patiententag kommt, das entspricht 5,3 Fehlern pro 100 Anordnungen. Nur bei 5 der 530 (also ungefähr 1%) identifizierten Medikamentenfehlern kam es zu unerwünschten Wirkungen, die vermeidbar gewesen wären. Das heißt, Medikamentenfehler sind häufig, nur ein geringer Anteil führt zu unerwünschten Wirkungen, die aber wiederum in aller Regel vermeidbar wären.

In dem vorliegenden Fall spielen verschiedene Faktoren bei der Entstehung des Medikamentenfehlers eine Rolle. Der Zwischenfall spielte sich während der frühen Morgenstunden ab, zu einer Zeit, die per se fehlerträchtiger ist als andere Tageszeiten [4, 5], so dass sicher auch Kommunikationsprobleme häufiger auftreten. Zu einer anderen Tageszeit, zu der man aufmerksamer und aufnahmefähiger ist, wäre es vielleicht nicht zu einer Verwechslung gekommen.

Auf Intensivstationen herrscht häufig eine hohe Arbeitsbelastung, so dass der Arzt oft gezwungen ist, Prioritäten festzulegen und bei dem Patienten zu bleiben, dem es im Moment am schlechtesten geht und für die anderen mündliche oder schriftliche Anordnungen zu treffen. In dem vorliegenden Fall konnte der Arzt nicht am Bett des tachykarden Patienten stehen

bleiben und über mehrere Minuten den Betablocker selbst titrieren und den Wirkungseintritt abwarten. Auch hier wurde (vermutlich, um Zeit zu sparen) von bewährten Standards abgewichen, indem die Anordnung mündlich statt schriftlich festgelegt wurde. Hinzu kommt, dass nachts für gewöhnlich kein Oberarzt direkt verfügbar ist, weniger Personal im Einsatz ist und mehr Verantwortung auf dem Stationsarzt lastet (tagsüber würde man möglicherweise den Oberarzt befragen, den man aber nachts wegen vermeintlich trivialer Fragen nicht wecken möchte). Trotz erhöhter Arbeitsbelastung während der Nacht und Müdigkeit muss der Arzt versuchen, den Überblick zu behalten.

Hinzu kommt, dass die Pflegekräfte die erhöhte Arbeitsbelastung des Arztes spüren und vielleicht manche Fragen nicht stellen, um den ohnehin sehr beanspruchten Stationsarzt nicht noch zusätzlich zu „nerven“.

In diesem Fall ist besonders beeindruckend, dass – wenn man davon ausgeht, dass der Pflegekraft bekannt war, dass es sich bei Esmeron® um ein Muskelrelaxans und nicht um einen Betablocker handelte – die Verwechslung im Prinzip vier Mal stattgefunden hat. Zum ersten Mal als das Esmeron® aus dem Kühlschrank genommen wurde (Esmolol muss nicht gekühlt aufbewahrt werden), zum zweiten Mal als das Medikament aufgezogen wurde (dabei sollte die Ampulle ja eigentlich auch noch mal auf Richtigkeit und Verfallsdatum überprüft werden) und zum dritten Mal bei der Injektion des Medikaments und zum vierten Mal bei der Dokumentation dessen, was gegeben wurde.

Ein Problem, das in Deutschland vielerorts leider immer noch vorherrscht, ist die Verhinderung guter Teaminteraktion wegen bestehender hierarchischer Strukturen. Dies kann ein Problem zwischen zwei Personen sein, wenn der Arzt als eine Person empfunden wird, der man nicht widersprechen darf. Zum Teil sind die Pflegekräfte auch noch in dem althergebrachten Denken verwurzelt, dass „der Arzt“ schon wissen werde, was er tue, schließlich habe er ja studiert. Im Sinn des Patienten ist aber zu fordern, dass auch ein in der Hierarchie niedriger stehendes Teammitglied seine Bedenken äußern darf

und muss (was mit dem Fachterminus „Assertiveness“ bezeichnet wird). Ein ganz wichtiger Faktor in diesem Fall ist die Kommunikation. Es wurden Handels- und Wirkstoffnamen in einer Anordnung gemischt. Erschwerend kommt hinzu, dass dem Pflegepersonal oft die Bezeichnung der Wirkstoffe eines Medikaments nicht bekannt ist. In jedem Fall ist eine geschlossene Kommunikationsschleife (Closed-loop-Kommunikation) zu fordern. In **Abbildung 2** ist eine Kommunikationstreppe dargestellt, deren Einhaltung die Entstehung eines Zwischenfalls aufgrund mangelhafter Kommunikation verhindern soll. Der vorgestellte Zwischenfall könnte auf verschiedenen Stufen dieser Treppe entstanden sein:

- „Gesagt ist nicht gehört“: Hat die Pflegekraft wirklich gehört, was der Arzt gesagt hat?
- „Gehört ist nicht verstanden“: Hat die Pflegekraft verstanden, was der Arzt meinte, das heißt, hatten beide ein gemeinsames mentales Modell (in diesem Fall: Betablocker gegen Tachykardie)?
- „Verstanden ist nicht gemacht“: Hat die Pflegekraft, nachdem sie korrekt verstanden hat, dass Esmolol verabreicht werden soll, auch wirklich Esmolol geholt und verabreicht?
- Außerdem fehlte im Sinn einer geschlossenen Kommunikationsschleife die Bestätigung der An-

ordnung. Hätte die Pflegekraft die Anordnung nochmals wiederholt, wäre vielleicht sofort aufgefallen, dass hier ein Missverständnis vorliegen muss. Außerdem hilft es aus unserer Erfahrung immer, gemeinsame mentale Modelle zu schaffen, also zum Beispiel zu sagen: „Wegen der Tachykardie geben wir ...“.

Natürlich kann man sich auch fragen, warum es für einen Wirkstoff viele verschiedene Handelsnamen geben muss. Würden alle Ampullen und Tabletten mit dem Wirkstoff anstelle eines erfundenen Namens gekennzeichnet werden, würden vermutlich weniger Medikamentenverwechslungen vorkommen.

Schlussfolgerungen

Medikamentenanordnungen sollten schriftlich, idealerweise computergestützt, getroffen werden, so dass Verwechslungen möglichst ausgeschlossen werden. Ist dies nicht möglich, ist eine geschlossene Kommunikationsschleife zu fordern. In der Anordnung sollte die vollständige Bezeichnung des Medikaments genannt werden, die Applikationsform, die Dosis mit Einheit (mg, ml, ...) und der Patientename. Wünschenswert wäre, ein gemeinsames mentales Modell mit allen Beteiligten herzustellen und damit den Grund der Verordnung transparent zu machen.

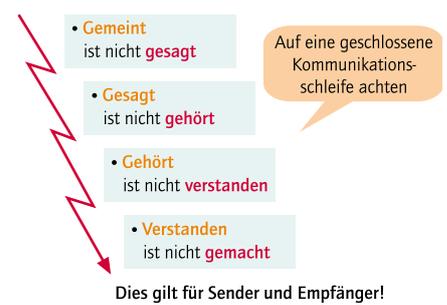


Abb. 2. Kommunikationstreppe: Sender und Empfänger sollten die verschiedenen Stufen stets im Hinterkopf behalten und auf eine geschlossene Kommunikationsschleife achten, um Kommunikationsprobleme zu vermeiden und sicher zu gehen, dass der Empfänger das „Gesagte“ verstanden hat. Auf diese Weise kann das Risiko für Medikamentenfehler reduziert werden.

Literatur

1. Institute of Medicine. Preventing medication errors: Quality chasm series. Washington DC: National Academies Press, 2007.
2. Kopp BJ, Erstad BL, Allen ME, Theodorou AA, et al. Medication errors and adverse drug events in an intensive care unit. Direct observation approach for detection. Crit Care Med 2006;34:415–25.
3. Bates DW, Boyle DL, Vander Vliet MB, Schneider J, et al. Relationship between medication errors and adverse drug events. J Gen Intern Med 1995;10:199–205.
4. Hendey GW, Barth BE, Soliz T. Overnight and postcall errors in medication errors. Acad Emerg Med 2005;12:629–34.
5. Dembe AE, Erickson JB, Delbos RG, Banks SM. Nonstandard shift schedules and the risk of job-related injuries. Scand J Work Environ Health 2006;32:232–40.

Lipodystrophie als unerwünschte Arzneimittelwirkung?

Gerd Luippold, Tübingen

Bei einer 63-jährigen Patientin wurde vor einem Jahr die Spätform eines Diabetes mellitus Typ I festgestellt. Der Diagnose waren Symptome wie Polyurie und Polydipsie sowie ein Gewichtsverlust von 6 kg vorausgegangen. Die Patientin wird mit biphasischem Insulinaspart (NovoMix[®], morgens 18 Einheiten und abends 10 Einheiten) eingestellt. Unter der Therapie bemerkt die Patientin an beiden Oberschenkeln eine Abnahme von subkutanem Fettgewebe im Bereich der Insulin-Injektionsstellen.

- Könnten die Insulin-Injektionen für die Hautveränderungen verantwortlich sein?
- Welche unerwünschten kutanen Wirkungen werden durch Insuline hervorgerufen?
- Welche Medikamente können ein Lipodystrophie-Syndrom verursachen?

Lipoatrophie als Komplikation der Insulin-Therapie

Der Verlust von subkutanem Fettgewebe wird als Lipoatrophie bezeichnet. Es handelt sich um eine schmerzlose Hauteindellung ohne sichtbare Entzündungszeichen mit unveränderter Epidermis und geringer Induration. Die Lipoatrophie ist heutzutage eine seltene aber wichtige Komplikation der Insulin-Therapie. Früher trat die Lipoatrophie insbesondere in Zusam-

menhang mit der Verwendung von tierischen Insulinen häufig auf. Vor der Einführung von gereinigtem Humaninsulin betrug die Prävalenz der Insulin-induzierten Lipoatrophie 25 bis 55%. Mit der Verwendung von hochgereinigten Insulinen ist die Zahl auf unter 10% gesunken. Durch die Verwendung von rekombinanten Analoginsulinen sinkt die Prävalenz weiter, obwohl Einzelfälle von Patienten mit Lipoatrophie, die mit den neueren Präparaten behandelt wurden, publiziert sind [1]. Typischerweise treten die Hautveränderungen 6 bis 24 Monate nach dem Beginn einer Insulin-Therapie auf. Die Insulin-induzierte Lipoatrophie kommt bei jungen Patienten und Frauen gehäuft vor. Auch der seltene Wechsel der Injektionsstellen gilt als Risikofaktor. Die Hautveränderungen stellen für die Patienten ein kosmetisches Problem dar. Gleichzeitig wird durch die veränderte Insulin-Absorption in den lipoatrophischen Bereichen die *Blutzuckereinstellung erschwert*.

Im vorliegenden Fall ist von einer Insulin-induzierten Lipoatrophie auszugehen, da nur die Haut im Bereich der Insulin-Injektionsstellen betroffen ist und auch sonst kein Anhaltspunkt für andere Ursachen der Lipoatrophie vorliegt (z. B. HIV-Erkrankung, Dermatomyositis). Bei dem verwendeten biphasischen Insulinaspart handelt es sich um eine Mischung aus gelöstem Insulinaspart (30%) und Insulinaspart-Protamin-Kristallen (70%). Einzelberichte zu lipoatrophischen Hautver-

änderungen unter der Therapie mit biphasischem Insulinaspart sind bekannt [2].

Pathogenese

Die Pathogenese der Insulin-bedingten Lipoatrophie ist unklar. Lipolytische Eigenschaften der Bestandteile einzelner Insulin-Präparate und immunvermittelte Entzündungsreaktionen werden diskutiert [3]. Durch die Freisetzung von lysosomalen Enzymen wird die Lipoatrophie gefördert. Unterstützend für die Annahme eines Entzündungsgeschehens ist der Nachweis hoher Konzentrationen an zirkulierenden Anti-Insulin-Antikörpern mit der Ablagerung von Immunglobulinen, Komplement C3 und Fibrin im Bereich der lipoatrophischen Hautveränderungen.

Lipohypertrophie als Komplikation der Insulin-Therapie

Neben einer Lipoatrophie können Insuline eine Lipohypertrophie (Fettgewebsansammlung) verursachen. Die Lipohypertrophie ist durch weiche subkutane Knoten gekennzeichnet. Es handelt sich um eine Insulin-induzierte Fettzellhypertrophie. Die Lipohypertrophie wird gehäuft kurz nach Beginn einer Insulin-Therapie, bei jungen

? Können Arzneimittel zu Lipodystrophie führen?

Ja, Lipodystrophien können als unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei der subkutanen Insulin-Therapie und der antiretroviralen Therapie auftreten.

Das Lipodystrophie-Syndrom ist eine häufige Nebenwirkung der antiretroviralen Therapie. Es beinhaltet klinische und metabolische Veränderungen.

Eine Insulin-induzierte Lipodystrophie ist seit der Einführung von rekombinanten Humaninsulinen und Analoginsulinen eine seltene Komplikation der subkutanen Insulin-Therapie. Trotzdem werden in Einzelfällen diese kutanen Nebenwirkungen beobachtet. Sie stellen zum einen ein kosmetisches Problem dar, zum anderen kann die Insulin-Absorption in diesen betroffenen Hautbereichen verändert sein.

Prof. Dr. med. Gerd Luippold, Medizinische Fakultät, Universität Tübingen,
E-Mail: gerd.luippold@uni-tuebingen.de

Patienten, niedrigem Körpergewicht und bei abdominalen Insulin-Injektionen beobachtet. Auch der seltene Wechsel der Injektionsstellen gilt als Risikofaktor, wird aber von den Patienten gerne praktiziert, da durch die Hautveränderung eine gewisse Schmerzempfindlichkeit des Gewebes besteht.

Allergische Reaktionen als Komplikation der Insulin-Therapie

Vor 20 Jahren war das Auftreten einer weiteren kutanen Nebenwirkung der Insuline, der allergischen Reaktion, häufig. Durch die Verwendung von unvollständig gereinigten Insulinen traten bei 50% der Patienten die typischen Symptome wie Erytheme, Pruritus und Indurationen auf. Heute werden durch die Einführung der rekombinanten Insuline die lokalen allergischen Reaktionen selten beobachtet (<3% der Patienten). Noch seltener kommen systemische allergische Reaktionen, wie Urtikaria mit Juckreiz, angioneurotische Ödeme oder Schockzustände (<0,01% der Patienten) vor [4].

Maßnahmen bei Lipodystrophie

Werden Hautveränderungen wie eine Lipoatrophie oder -hypertrophie unter der Therapie mit Insulinen beobachtet, ist es wichtig, die *Injektionsstellen häufiger zu variieren*. Außerdem kann die Umstellung auf andere Insulin-Präparate oder die kontinuierliche subkutane Insulin-Infusion mit Pumpe (geringe Insulin-Konzentrationen, kurze Halbwertszeit) hilfreich sein. In Einzelfällen wurden bei lipoatrophischen Hautveränderungen durch Injektion von Dexamethason in die betroffenen Hautbereiche positive Effekte erzielt.

Der Ersatz von Fettgewebe durch autologe Fetttransplantation wird bei anderen Formen der Lipoatrophie (z. B. HIV-Therapie-induzierte Lipoatrophie) praktiziert. Gute kosmetische Ergebnisse werden bei der schweren durch Insuline hervorgerufenen Lipohypertrophie mit der Methode der Liposuktion (Fettabsaugung) erreicht.

Lipodystrophie-Syndrom als Komplikation der HIV-Therapie

Das Lipodystrophie-Syndrom ist eine häufige Nebenwirkung der antiretroviralen Therapie bei einer HIV-Erkrankung. Vieles deutet auf eine multifaktorielle Genese hin, in der sowohl die HIV-Infektion, die antiretrovirale Therapie als auch patienteneigene Faktoren eine Rolle spielen. Klinisch imponiert der Verlust von subkutanem Fettgewebe, vor allem im Gesicht (periorbital, bukkal, temporal), am Gesäß und an den Extremitäten. Der subkutane Fettverlust kann isoliert oder zusammen mit einer Akkumulation von viszeralem Fettgewebe auftreten. Zusammen mit den körperlichen Symptomen treten häufig komplexe metabolische Veränderungen auf. Dazu gehören periphere und hepatische Insulin-Resistenz, Glucosetoleranzstörungen, Diabetes mellitus, Hypertriglyzeridämie, Hypercholesterolämie, erhöhte freie Fettsäuren und eine niedrige HDL-Konzentration [5]. Diätetische Maßnahmen werden allgemein als erste Therapieoption der Hyperlipidämie empfohlen (v. a. bei Hypertriglyzeridämie). Das Lipodystrophie-Syndrom kann bei allen antiretroviralen Wirkstoffen auftreten. Bei der Therapie mit nucleosidischen Reverse-Transcriptase-Hemmern (NRTI) dominiert der periphere,

subkutane Fettverlust, während die Protease-Inhibitoren als eine bedeutende Ursache für die metabolischen Nebenwirkungen angesehen werden. Es liegt nahe, die einzelnen Wirkstoffe gegen alternative antiretrovirale Medikamente auszutauschen. Der klinische Nutzen einer lipidsenkenden (z. B. CSE-Hemmer) oder Insulin-sensitivierenden Therapie (z. B. Thiazolidindione) für Patienten mit HIV-assoziiertes Lipodystrophie ist aufgrund der derzeitigen Studienlage nicht belegt.

Zusammenfassung

Das Lipodystrophie-Syndrom ist eine häufige Nebenwirkung der antiretroviralen Therapie. Es beinhaltet klinische und metabolische Veränderungen. Eine Insulin-induzierte Lipodystrophie ist seit der Einführung von rekombinanten Humaninsulinen und Analoginsulinen eine seltene Komplikation der subkutanen Insulin-Therapie. Trotzdem werden in Einzelfällen diese kutanen Nebenwirkungen beobachtet. Zum einen stellen die Lipodystrophien ein kosmetisches Problem dar, zum anderen kann die Insulin-Absorption in diesen betroffenen Hautbereichen verändert sein.

Literatur

1. Murao S, Hirata K, Ishida T, et al. Lipoatrophy induced by recombinant human insulin injection. *Intern Med* 1998;37:1031-3.
2. Hussein SF, Siddique H, Coates P, Green J. Lipoatrophy is a thing of the past, or is it? *Diabet Med* 2007;24:1470-2.
3. Reeves WG, Tattersall RB. Insulin induced lipoatrophy: evidence for an immune pathogenesis. *Br Med J* 1980;280:1500-3.
4. Richardson T, Kerr D. Skin-related complications of insulin therapy. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:661-7.
5. Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998;12:F51-8.

Klinische Studien

Schlaganfall

GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten zu gefährlich

Eine große randomisierte, Plazebo-kontrollierte Studie zum Einsatz von Abciximab (ReoPro®) beim ischämischen Schlaganfall musste wegen erhöhter Blutungskomplikationen unter Verum vorzeitig abgebrochen werden.

Hintergrund

Bisher ist die Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls mit Ausnahme der Patienten, die eine systemische oder lokale Lysebehandlung erhalten können, eher unbefriedigend. Acetylsalicylsäure ist wirksam, hat aber eine außerordentlich hohe Number needed to treat. Abciximab ist ein monoklonaler Antikörper, der mit hoher Potenz den auf Thrombozyten lokalisierten Glykoprotein(GP)-IIb/IIIa-Rezeptor hemmt und deutlich wirksamer ist als Acetylsalicylsäure.

Die intravenöse Gabe von GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten hat sich beim akuten Koronarsyndrom bewährt. Große Studien zum Einsatz beim ischämischen Schlaganfall stehen bisher noch aus.

Die Daten einer Phase-II-Studie, in der Abciximab innerhalb von 24 Stunden bei 74 Schlaganfall-Patienten gegeben wurde, zeigten eine relativ geringe Rate zerebraler Blutungen. In einer zweiten Phase-II-Studie mit 400 Patienten, die innerhalb von sechs Stunden behandelt wurden, ergab sich eine Rate von 3,6 % bei Abciximab und 1 % in der Kontrollgruppe. Daher schien eine größere randomisierte Studie gerechtfertigt.

Studienziel und -design

Die AbESTT-II-Studie (Abciximab in emergency treatment of stroke trial) ist eine international, randomisiert, Plazebo-kontrolliert und doppelblind durchgeführte Studie mit zwei Behandlungsgruppen.

Die erste Behandlungsgruppe umfasste Patienten, die innerhalb von 4,5 Stunden nach Eintritt der Symptome randomisiert werden konnten. Die zweite Behandlungsgruppe schloss Patienten ein, die 5 bis 6 Stunden nach dem

Schlaganfall behandelt wurden, und solche, bei denen die Schlaganfallssymptome beim Aufwachen vorhanden waren und die innerhalb von 3 Stunden behandelt werden konnten.

In der Verum-Gruppe erhielten die Patienten einen initialen Bolus von Abciximab von 0,25 mg/kg Körpergewicht [KG] und wurden dann über 12 Stunden mit 0,125 µg/kg KG pro Minute weiterbehandelt.

Der primäre Endpunkt war die Verteilung der Schweregrade auf der modifizierten Rankin-Skala (Skala zur Beurteilung des neurologischen Defizits nach Schlaganfall) nach 3 Monaten.

Der primäre Sicherheitsendpunkt war die Häufigkeit symptomatischer oder tödlicher intrakranieller Blutungen innerhalb der ersten 5 Tage nach dem Schlaganfall.

Studienergebnisse

Die Studie wurde vom unabhängigen Sicherheitskomitee nach Einschluss von 808 Patienten aufgrund eines *ungünstigen Nutzen-Risiko-Profiles* abgebrochen. Ursprünglich sollten 1800 Patienten randomisiert werden.

Die Verteilung der Werte auf der modifizierten Ranking-Skala nach 3 Monaten war in der Behandlungs- und der Kontrollgruppe identisch. Etwa 33 % und 32 % der Patienten, die Plazebo oder Abciximab erhalten hatten, zeigten ein gutes Ansprechen auf die Studienmedikation ($p=0,944$).

Innerhalb der ersten 5 Tage hatten 5,5 % der Patienten, die mit Abciximab behandelt worden waren, eine symptomatische oder tödliche intrakranielle Blutung, während dieser Anteil bei Gabe von Plazebo nur 0,5 % betrug ($p=0,002$). Besonders ausgeprägt war die erhöhte Rate zerebraler Blutungen

bei den Patienten, die mit Symptomen eines Schlaganfalls erwacht waren.

Kommentar

Die groß angelegte Abciximab-Studie zeigte ein frustrierendes Ergebnis. Der potente Thrombozytenfunktionshemmer war nicht besser wirksam als Plazebo, sondern führte vielmehr zu einer vermehrten Rate vorwiegend tödlicher intrazerebraler Blutungskomplikationen. Damit ist sehr wahrscheinlich das Ende der Untersuchung der Substanzgruppe der GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten beim akuten Schlaganfall erreicht.

Die Ergebnisse lassen aber auch eine generelle Schlussfolgerung zu: Je potenter Thrombozytenfunktionshemmer sind, umso eher führen sie bei Patienten mit Schlaganfall zu intrakraniellen intrazerebralen Blutungen. Auf lange Sicht bedeutet dies, dass wir für die Akutphase des Schlaganfalls auf Acetylsalicylsäure angewiesen sind.

Ob die Kombination von Acetylsalicylsäure und Dipyridamol in der Akutphase des Schlaganfalls wirksamer ist als die Monotherapie mit Acetylsalicylsäure, wird die PROFESS-Studie zeigen. Mit der FASTER-II-Studie soll die Kombination von Acetylsalicylsäure und Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure als Monotherapie untersucht werden.

Quellen

- Adams HP Jr., Effron MB, Torner J, Dávalos A, et al. AbESTT-II Investigators. Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of an international phase III trial: Abciximab in emergency treatment of stroke trial (AbESTT-II). *Stroke* 2008;39:87-99.
- The Abciximab in Ischemic Stroke Investigators. Abciximab in acute ischemic stroke – A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study. *Stroke* 2000;31:601-9.
- AbESTT Investigators. Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of a randomized phase 2 trial. *Stroke* 2005;36:880-90.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener, Essen

Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen

Nutzen von Carvedilol noch offen

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie mit Kindern und Jugendlichen, die an Herzinsuffizienz litten, ergab sich kein eindeutig positiver Effekt des Betablockers Carvedilol auf die Symptome der Erkrankung. Möglicherweise haben aber die in dieser Altersgruppe vorherrschende starke Heterogenität bei der Ätiologie und Pathophysiologie der Herzinsuffizienz und bisher nicht berücksichtigte andere Störfaktoren die Ergebnisse beeinflusst. Deshalb sollten nun weitere Untersuchungen folgen.

Erwachsene Patienten mit Herzinsuffizienz profitieren von der Einnahme von Betablockern bei der linksventrikulären Funktion, der Symptomatik und dem Überleben. Ob dies jedoch auch bei Kindern und Jugendlichen mit einer Herzinsuffizienz – beispielsweise aufgrund einer ventrikulären Dysfunktion – der Fall ist, wurde bisher in größeren kontrollierten Studien noch nicht untersucht. Das sollte nun nachgeholt werden. Als Interventionssubstanz wurde Carvedilol gewählt, da dieser Betablocker möglicherweise Vorteile bei der Behandlung der Herzinsuffizienz hat. Carvedilol hemmt nicht selektiv Beta-Rezeptoren und führt zu einer über die Blockade von Alpha-1-Rezeptoren vermittelten Vasodilatation. Dadurch wird den Pathomechanismen der Herzinsuffizienz entgegengesteuert.

Studienziel und -design

In die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie wurden 161 Kinder und Jugendliche mit chronischer symptomatischer Herzinsuffizienz eingeschlossen. Die linksventrikuläre Auswurfraction betrug bei diesen Patienten aufgrund einer ventrikulären Dysfunktion weniger als 40 %. Ätiologisch lag eine Kardiomyopathie oder ein angeborener Herzfehler vor. Zusätzlich zur Standardtherapie mit ACE-Hemmern erhielten die Patienten in einer 1 : 1 : 1-Randomisierung entweder:

- Carvedilol (niedrig dosiert, pro Einzeldosis 0,2 mg/kg bei einem Gewicht <62,5 kg; 12,5 mg pro Einzeldosis bei einem Gewicht ≥62,5 kg)
- Carvedilol (hoch dosiert, pro Einzeldosis 0,4 mg/kg bei einem Gewicht

<62,5 kg; 25 mg pro Einzeldosis bei einem Gewicht ≥62,5 kg)

■ Placebo (zweimal täglich)

Die Dosis wurde alle zwei Wochen erhöht, bis nach zwei Monaten die Zieldosis erreicht wurde; diese wurde dann für sechs Monate verabreicht.

Die Patienten wurden weiterhin danach stratifiziert, ob der systemische Blutkreislauf über den linken Ventrikel versorgt wurde oder nicht. Primärer Endpunkt war das Ansprechen der Patienten auf die Studienmedikation, wobei zwischen einer Verschlechterung und einer Besserung der Erkrankung sowie einem unveränderten Zustand unterschieden wurde. Die Verschlechterung war definiert als Tod, Einweisung ins Krankenhaus für mehr als 24 Stunden aufgrund einer erforderlichen intravenösen Therapie der Herzinsuffizienz, Beendigung der Einnahme der Studienmedikation aufgrund andauernder Symptomverschlechterung und Symptomverschlechterung entsprechend beispielsweise einem größeren Schweregrad nach der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA). Als Besserung galt jeder Zustand, bei dem keine Verschlechterung entsprechend der beschriebenen Kriterien beobachtet wurde, sowie eine Symptombesserung, die beispielsweise zu einem geringeren Schweregrad nach der NYHA-Klassifikation führte. Die beiden Carvedilol-Gruppen wurden in den vorab festgelegten statistischen Analysemodellen gemeinsam ausgewertet und mit der Placebo-Gruppe verglichen.

Die Charakteristika der in die Studie eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen waren in der Ausgangssituation vergleichbar. Das mediane Alter betrug 43 bzw. 33 Monate in den Carvedilol-

Tab. 1. Ergebnis im primären Endpunkt in der Placebo- und Carvedilol-Gruppe

	Placebo [n] (%) (n = 54)	Carvedilol [n] (%) (n = 103) ¹
Besserung	30 (56)	58 (56)
Keine Veränderung	8 (15)	20 (19)
Verschlechterung	16 (30)	25 (24)

¹ Kombination der niedrigen und hohen Dosierung

Gruppen (niedrig bzw. hoch dosiert) und 22 Monate in der Placebo-Gruppe.

Studienergebnis

Zwischen beiden Carvedilol-Gruppen und der Placebo-Gruppe ergab sich keine statistisch signifikante Differenz im kombinierten primären Endpunkt (Tab. 1). Insgesamt waren die Raten für eine Symptomverschlechterung niedriger als erwartet. Das Odds-Ratio für eine Verschlechterung bei den Patienten in den beiden Carvedilol-Gruppen gegenüber der Placebo-Gruppe betrug 0,79 (95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 0,36–1,59; p = 0,47). Eine Post-hoc-Analyse ergab zudem, dass sich die Herzinsuffizienz bei jüngeren Kindern (≤24 Monate) eher besserte als bei älteren Kindern (>24 Monate) (Odds-Ratio 3,25; 95%-KI 1,64–6,45; p < 0,001).

In einer vorab definierten Subgruppenanalyse ergab sich eine signifikante Interaktion zwischen einer aktiven Behandlung und der ventrikulären Morphologie (p = 0,02). Patienten mit einem funktionsfähigen linken Ventrikel profitierten tendenziell von einer Therapie, wohingegen Patienten, deren systemischer Blutkreislauf nicht vom linken Ventrikel versorgt wurde, tendenziell keinen Therapienutzen hatten.

Fazit

Kinder und Jugendliche mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz scheinen nicht von der Gabe des Betablockers Carvedilol zu profitieren.

Möglicherweise ist der therapeutische Effekt abhängig von der ventrikulären Morphologie, da Patienten mit einer den systemischen Kreislauf versorgenden linken Herzkammer eher von der Behandlung profitierten.

Die enttäuschenden Ergebnisse der Studie stehen nicht in Einklang mit den Ergebnissen kleinerer Studien, die einen positiven Effekt der Betablocker bei Kindern und Jugendlichen mit Herzinsuffizienz zeigten. Auch ist nicht klar, warum Carvedilol bei erwachsenen Patienten mit Herzinsuffizienz effektiv ist und bei Kindern nicht. Möglicherweise liegt ein Grund für dieses Ergebnis in den unterschiedlichen Ätiologien der Erkrankung – bei Erwachsenen ist vor allem eine ischämische Herzkrankung oder eine langjährige Hypertonie die Ursache für die Herzinsuffizienz, während bei

Kindern und Jugendlichen eher eine dilatative Kardiomyopathie oder ein angeborener Herzfehler als Grunderkrankung vorliegt. Der kombinierte Endpunkt in dieser Studie war möglicherweise nicht optimal gewählt, da ein kombinierter Endpunkt aus klinischen, funktionellen, strukturellen und laborchemischen Variablen eventuell aussagekräftiger zur Beurteilung eines Therapieeffekts ist. Auch die Tatsache, dass in dieser Studie sehr viele Kleinkinder aufgenommen wurden, könnte die Ergebnisse beeinflusst haben. Immerhin findet im Alter zwischen ein und drei Jahren eine

rasante körperliche und mentale Entwicklung statt und allein das Laufenlernen und die damit verbundenen körperlichen Veränderungen könnten die Ergebnisse beeinflusst haben.

Quelle

Shaddy RE, et al. Carvedilol for children and adolescents with heart failure. A randomized controlled trial. JAMA 2007;298:1171–9.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
Hamburg

Die AMT immer auf dem aktuellen Stand:
<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Inhaltsverzeichnisse – Stichwortregister – Links zum Thema – Termine

Therapiehinweise

Multiples Myelom bei Älteren

Melphalan und Prednison plus Thalidomid als neues Standardregime

Bei älteren Patienten mit multiplem Myelom verbessert die zusätzliche Gabe von Thalidomid zum bisherigen Standardregime Melphalan plus Prednison deutlich das Gesamtüberleben. Die kombinierte Gabe Melphalan-Prednison-Thalidomid wird deshalb als neues Standardregime in der Erstlinien-Therapie von Patienten mit multiplem Myelom vorgeschlagen, die für eine Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen.

Hintergrund

Beim multiplen Myelom wird Melphalan plus Prednison seit den 1960er Jahren angewendet. Die Kombination ist heute noch Standard bei älteren Patienten, für die eine Hochdosis-Chemotherapie nicht geeignet ist. Das mediane Überleben bei dieser Behandlung beträgt rund 3 Jahre. Die zusätzliche Gabe von Alkylanzien steigerte lediglich die Toxizität des Melphalan-Prednison-Regimes. Auch Regimes mit Dexamethason waren eher mit einer Toxizitätssteigerung als mit einem Überlebensvorteil verbunden. Viel versprechend scheinen dagegen Ansätze mit dosismodifizierten Melphalan-Regimes und die Zugabe von Thalidomid. Thalidomid verfügt über starke Antitumor-Aktivität bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom. In Kombination mit

Melphalan-Prednison oder als Bestandteil einer Hochdosistherapie werden durch die Zugabe von Thalidomid die Ansprechrate einschließlich des kompletten Ansprechens und das ereignisfreie Überleben verbessert, allerdings auf Kosten der Verträglichkeit und ohne einen signifikanten Effekt auf das Langzeitüberleben. Nachdem sich eine moderat dosiserhöhte Melphalan-Therapie mit 100 mg/m² bei älteren Patienten ≤ 75 Jahre als sicher erwiesen hat, initiierte die Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) eine randomisierte dreiarmlige Studie (IFM 99-06), in der unterschiedliche Therapieregimes zur Behandlung des multiplen Myeloms miteinander verglichen wurden.

Studiendesign

Zwischen Mai 2000 und August 2005 wurden 447 nicht vorbehandelte Pa-

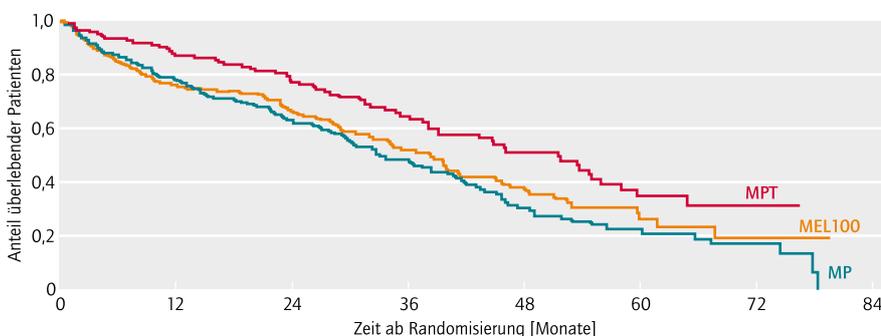
tienten zwischen 65 und 75 Jahren mit multiplem Myelom randomisiert 3 Behandlungsgruppen zugewiesen:

- Patienten der MP-Gruppe (Melphalan + Prednison) (n=196) erhielten oral 12 6-wöchige Zyklen Melphalan (0,25 mg/kg) und Prednison (2 mg/kg) für jeweils 4 Tage pro Zyklus
- Patienten der MPT-Gruppe (Melphalan + Prednison + Thalidomid) (n=125) erhielten das MP-Regime und zusätzlich oral Thalidomid in einer Maximaldosis von 400 mg/Tag kontinuierlich über alle 12 MP-Zyklen
- Patienten der MEL100-Gruppe (n=126) erhielten Melphalan (100 mg/m²) plus Stammzelltransplantation. Die Patienten wurden zunächst einer Chemotherapie mit Vincristin, Doxorubicin und Dexamethason zur Reduktion der Tumormasse unterzogen und erhielten dann zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen Cyclophosphamid und anschließend Mesna (Natrium-2-Mercaptoethansulfonat) sowie während der Leukapherese zusätzlich Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF)

Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. Die statistische Auswertung erfolgte mit den Daten der Intention-to-treat-Gruppe.

Ergebnisse

Nach einem medianen Follow-up von 51,6 Monaten betrug das mediane Gesamtüberleben bei der Therapie mit MP 33,2 Monate, bei MPT 51,6 Monate und bei MEL100 38,3 Monate (Abb. 1). Das MPT-Regime war im Vergleich zu MP mit einem signifikant besseren Gesamtüberleben assoziiert (Hazard-Ratio [HR] 0,59, 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 0,46–0,81, p=0,0006). Ebenso war das Gesamtüberleben im Vergleich zum MEL100-Regime signifikant besser (HR 0,69, 95%-KI 0,49–0,96, p=0,027). Kein Unterschied ergab sich zwischen MEL100 versus MP (HR 0,86; 95%-KI 0,65–1,15, p=0,32). Auch nach Adjustierung auf verschiedene prognostische Faktoren wie WHO-Performance-Index, Beta2-Mikroglobulin



Patienten mit Risiko													
196	170	153	136	111	85	67	49	30	24	13	10	6	MP
125	117	109	104	90	78	58	47	38	26	16	9	3	MPT
126	103	96	92	76	62	50	36	29	19	12	6	4	MEL100

Abb.1. Einfluss verschiedener Therapieregimes auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit multiplem Myelom. MP: Melphalan plus Prednison; MPT: Melphalan plus Prednison plus Thalidomid; MEL100: Melphalan (dosismodifiziert) plus Stammzelltransplantation

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 1. Toxizitäten Grad 3 oder 4: Anzahl der Patienten (%)

	MP-Gruppe (n= 193)	MPT-Gruppe (n= 124)	MEL100-Gruppe (n= 122)
Anämie	27 (14 %)	17 (14 %) ^a	122 (100 %)
Neutropenie	51 (26 %)	60 (48 %) ^b	122 (100 %)
Thrombozytopenie	19 (10 %)	17 (14 %) ^c	122 (100 %)
Thrombosen oder Lungenembolien	8 (4 %)	15 (12 %) ^d	10 (8 %)
Periphere Neuropathie	0	7 (6 %) ^e	0

Vergleich MP vs MPT: ^ap=0,94; ^bp<0,0001; ^cp=0,29; ^dp=0,008; ^ep=0,001

Nebenwirkungen durch zusätzliche Gabe von Thalidomid und deren Management [nach Dimopoulos MA et al., 2004 und Palumbo A et al., 2006]

Nebenwirkungen:

Venöse Thromboembolien, Neurotoxizität (v.a. periphere Neuropathie), Somnolenz, Obstipation, Hautveränderungen

Management:

Präventive Maßnahmen (z. B. Gabe von niedermolekularem Heparin zur Prävention von Thromboembolien), Dosismodifikation, Überwachung des Patienten

oder Lymphozytenzahl war die Überlegenheit des MPT-Regimes gegenüber den Vergleichsregimen reproduzierbar. Die Thalidomid-Anfangsdosis (stratifiziert nach weniger oder mehr als 200 mg/d) hatte keinen Einfluss auf das Langzeitüberleben. Auch war die Zahl früher Todesfälle und toxisch bedingter Todesfälle in der MPT-Gruppe geringer als in den anderen beiden Gruppen.

Hämatologische toxische Effekte waren in der MEL100-Gruppe am häufigsten. Unter MPT war die Inzidenz von Neutropenien höher als unter MP, die Raten an Grad-3/4-Anämien und -Thrombozytopenien waren unter MPT und MP in etwa vergleichbar. 12% der Patienten unter MPT erlitten Thrombosen oder Lungenembolien (Tab. 1). Bei rund der Hälfte der Patienten konnte die Thalidomid-Einnahme unter Antikoagulation fortgesetzt werden.

Fazit und Diskussion

Bei älteren Patienten mit zuvor unbehandeltem multiplem Myelom führt die zusätzliche Gabe von Thalidomid zur Standardmedikation Melphalan plus Prednison zu einer deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens. Auch war die Ansprechrate (komplettes Ansprechen, Gesamtüberle-

ben, progressionsfreies Überleben) beim MPT-Regime der des MT-Regimes überlegen. Die Zugabe von Thalidomid zum MP-Regime ist mit einer größeren Häufigkeit von thromboembolischen Ereignissen und neurotoxischen Effekten wie peripherer Neuropathie verknüpft. Möglicherweise können die Neurotoxizität durch eine niedrigere Thalidomid-Dosis und ein kürzeres Therapieintervall und thromboembolische Ereignisse durch adäquate Prophylaxe verringert werden.

Insgesamt ist der therapeutische Gewinn durch die Zugabe von Thalidomid in der Behandlung des bisher nicht heilbaren multiplen Myeloms so überzeugend, dass das MPT-Therapieprogramm als Standard für die Erstlinien-Therapie bei älteren Patienten

Metastasiertes Mammakarzinom

Bevacizumab verlängert progressionsfreies Überleben

Bei Frauen mit metastasiertem Brustkrebs verlängert die zusätzliche Gabe von Bevacizumab zu Paclitaxel das progressionsfreie Überleben, nicht aber das Gesamtüberleben.

Hintergrund

Brustkrebszellen exprimieren verschiedene angiogenetische Faktoren, wie den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF). VEGF besitzt verschiedene Eigenschaften, die das Tumorwachstum begünstigen. Es

- stimuliert endotheliale Proliferation und Migration,
- verhindert endotheliale Apoptose,
- erhöht Gefäßpermeabilität und Vasodilatation und
- hemmt Antigen-präsentierende dendritische Zellen.

Bevacizumab (Avastin[®]) ist ein gegen alle Isoformen von VEGF-A gerichteter

mit bisher unbehandeltem multiplem Myelom eingesetzt werden sollte.

Quellen

- Facon T, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 2007;370:1209–18.
- Dimopoulos MA, et al. Adverse effects of thalidomide administration in patients with neoplastic diseases. *Am J Med* 2004;117:508–15.
- Palumbo A, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:825–31.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
Hamburg

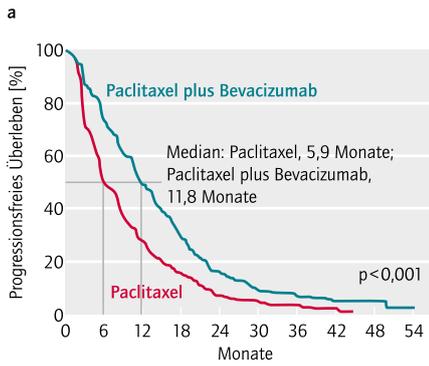
EU-Zulassung zur Erstlinien-Therapie

Thalidomid wurde im April 2008 von der EMEA zur Therapie des multiplen Myeloms zugelassen (Thalidomide PharmionTM). Es ist in Kombination mit Melphalan und Prednison zugelassen zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die 65 Jahre oder älter sind und für die eine Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen.

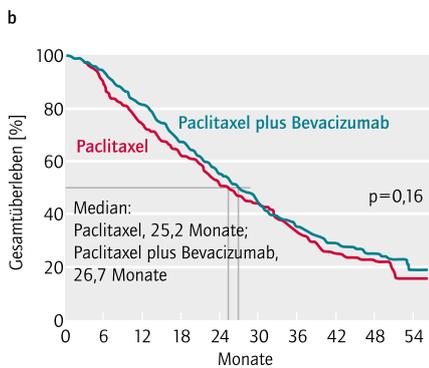
Red.

Weitere Informationen zum Thema

Multiples Myelom: Thalidomid verbessert Ergebnis gegenüber Standardtherapie. *Arzneimitteltherapie* 2007;25(4):150–1.



Patienten mit Risiko [n]							
Paclitaxel plus Bevacizumab							
347	323	167	100	53	25	14	7
Paclitaxel							
326	159	89	47	20	12	6	2
						0	0



Patienten mit Risiko [n]							
Paclitaxel plus Bevacizumab							
347	323	280	232	190	147	88	46
Paclitaxel							
326	284	236	199	162	138	88	47
						23	5

Abb. 1. Progressionsfreies Überleben (a) und Gesamtüberleben (b); Vergleich von Paclitaxel plus Bevacizumab vs. Paclitaxel bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs
 (a) Die Kombination von Paclitaxel plus Bevacizumab verlängerte das progressionsfreie Überleben signifikant im Vergleich zu Paclitaxel alleine (median 11,8 vs. 5,9 Monate; Hazard-Ratio [HR] 0,60; $p < 0,001$)
 (b) Die Gesamtüberlebensrate war in beiden Gruppen vergleichbar (median 26,7 vs. 25,2 Monate; HR 0,88; $p = 0,16$)

Studiendesign

722 Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs (überwiegend HER2-negativ) wurden in die offene, randomisierte Phase-III-Studie eingeschlossen. Voraussetzung war, dass die Patientinnen zuvor noch keine zytotoxische Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten hatten, eine vorangegangene Hormontherapie oder adjuvante Chemotherapie waren jedoch zulässig. Alle Frauen erhielten Paclitaxel 90 mg/m² Körperoberfläche an den Tagen 1, 8 und 15 alle vier Wochen

Tab. 1. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen Grad 3 und 4 [%] (Ausschnitt) [nach Miller K, et al. 2007]

	Paclitaxel plus Bevacizumab		Paclitaxel		p-Wert
	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4	
Hypertonie	14,5	0,3	0	0	<0,001
Proteinurie	2,7	0,8	0	0	<0,001
Kopfschmerzen	2,2	0	0	0	0,008
Zerebrovaskuläre Ischämien	0,8	1,1	0	0	0,02
Infektionen	8,8	0,5	2,9	0	<0,001
Febrile Neutropenie	0,5	0,3	0	0	-

entweder als alleinige Therapie oder kombiniert mit Bevacizumab 10 mg/kg Körpergewicht an den Tagen 1 und 15. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben, sekundärer Endpunkt das Gesamtüberleben.

Ergebnisse

Die Kombination von Paclitaxel plus Bevacizumab verlängerte das progressionsfreie Überleben signifikant im Vergleich zur Paclitaxel-Monotherapie (Abb. 1). Auch die objektive Ansprechrate war bei den Patienten, die Paclitaxel plus Bevacizumab erhalten haben, höher als bei den Patienten der Paclitaxel-Gruppe (36,9% vs. 21,2%, $p < 0,001$). Die Gesamtüberlebensrate war in beiden Gruppen vergleichbar. Bei den Patienten der Kombinationsgruppe traten Nebenwirkungen vom Grad 3 und 4 häufiger auf als bei Patienten, die nur mit Paclitaxel behandelt wurden (Tab. 1). Bei der Lebensqualität ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassung und Diskussion

Bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs verlängert eine Kombination von Paclitaxel mit Bevacizumab im Vergleich zu einer Paclitaxel-Monotherapie das progressionsfreie Überleben, nicht aber das Gesamtüberleben. Die Zugabe des Antikörpers war mit einer Toxizitätszunahme verbunden, wobei die meisten Nebenwirkungen aber toleriert wurden, die Therapie kaum einschränkten und keinen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten hatten. Da die Studie überwiegend Frauen mit HER2-negativem Tumor einschloss, kann eine Aussage bei HER2-positivem Brustkrebs anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht abgeleitet werden. Warum das progressionsfreie Überleben unter Paclitaxel durch die Zugabe

von Bevacizumab verlängert wurde, nicht aber das Gesamtüberleben, lässt sich aus den Daten dieser Studie nicht erklären. Es fehlen beispielsweise Angaben über weitere Therapien, die die Frauen nach erneutem Fortschreiten der Erkrankung erhalten haben. Auch könnte eine mögliche Resistenz gegen Bevacizumab zu einer Resistenz gegen Folgetherapien geführt haben. Alternativ wäre ein „Rebound-Effekt“ mit vermehrter VEGF-Expression und damit einem möglicherweise aggressiveren Tumorwachstum nach Beendigung der Antikörper-Gabe denkbar. Die beste Wirksamkeit besitzt Bevacizumab in den frühen Stadien des metastasierten Mammakarzinoms, da die lokale Metastasenbildung zu diesem Zeitpunkt noch stark VEGF-abhängig zu sein scheint. Dies ist vor allem im Mikrometastasen-Stadium der Fall. Bei den meisten Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs (auch in dieser Studie) ist die Gefäßneubildung allerdings häufig bereits weit vorangeschritten, eine VEGF-Therapie ist in diesem Stadium wahrscheinlich nicht mehr sinnvoll. In Studien mit Patientinnen in frühen Metastasenstadien müssten diese Überlegungen überprüft werden.

Quelle

Miller K, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2666–76.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
Hamburg

Zulassung zur Erstlinientherapie des metastasierten Mammakarzinoms

Bevacizumab (Avastin®) wurde im Februar 2007 von der EMEA in Kombination mit Paclitaxel zur Erstlinientherapie des metastasierten Mammakarzinoms zugelassen.

Red.

Akute Rückenschmerzen

Diclofenac oder Manualtherapie nicht wirksamer als Standardtherapie

Die zusätzliche Gabe von Diclofenac oder Anwendung von Manualtherapie ist bei Patienten mit akuten Rückenschmerzen nicht besser wirksam als eine Standardtherapie mit viermal täglich 1 g Paracetamol. Das zeigte eine in Australien durchgeführte randomisierte Doppelblindstudie.

Hintergrund

In den meisten angelsächsischen Ländern empfehlen die Leitlinien zur Behandlung akuter Rückenschmerzen die Gabe von Paracetamol (z. B. Benuron®) und eine Beratung dahingehend, aktiv zu bleiben und längere Bettruhe zu vermeiden. Als Therapie der zweiten Wahl gilt die Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika und Manualtherapie. Es ist bisher allerdings nicht bewiesen, dass die Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika oder Manualtherapie zusätzlich zur Gabe von Paracetamol bei akuten Rückenschmerzen wirkt. Dieser Ansatz wurde in der vorliegenden australischen Studie untersucht.

Studiendesign

Insgesamt wurden 240 Patienten mit akuten Rückenschmerzen ohne Ischialgie in die Studie aufgenommen, wobei die Rückenschmerzen nicht länger als 6 Wochen dauern durften. Wenn die Patienten neurologische Ausfälle hatten, die für einen Bandscheibenvorfall sprachen, wurden sie nicht in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten erhielten als Standardtherapie 4-mal täglich 1 g Paracetamol und eine Beratung. Die maximale Behandlungszeit mit Paracetamol betrug 4 Wochen.

Die Patienten wurden in folgende 4 Gruppen (n=60) randomisiert:

- Manualtherapie plus 2-mal 50 mg Diclofenac (z. B. Voltaren®)
- Plazebo-Physiotherapie mit Ultraschall plus 2-mal 50 mg Diclofenac
- Manualtherapie plus Diclofenac-Plazebo
- Plazebo-Physiotherapie mit Ultraschall plus Diclofenac-Plazebo

Der primäre Endpunkt war die benötigte Zeit bis zum Verschwinden der Rückenschmerzen.

Studienergebnis

Im Median benötigten die Patienten, die Diclofenac erhielten, eine 13-tägige Therapie (95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 10–16), um schmerzfrei zu werden. Die Patienten, die Diclofenac-Plazebo erhielten, benötigten im Median eine 16-tägige Therapie (95%-KI 14–18) bis zur Schmerzfreiheit.

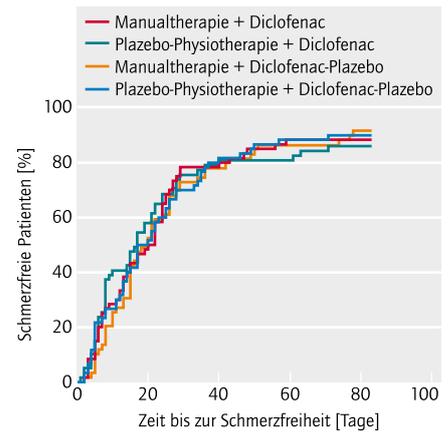
Zwischen den 4 Therapiegruppen ergab sich kein Unterschied in der Geschwindigkeit der Schmerzlinderung (Abb. 1) oder der Schmerzintensität.

Die Compliance sowohl mit der Basis- als auch mit der Studienmedikation zeigte für die klinische Praxis repräsentative Werte: Durchschnittlich wurden von den Patienten 68% ($\pm 37\%$) der verordneten Paracetamol-Dosis und 72,2% ($\pm 35,8\%$) der verordneten Diclofenac-Dosis eingenommen. Eine Beeinflussung der Studienergebnisse ist unwahrscheinlich.

Kommentar

Die Ergebnisse dieser großen Studie aus Australien belegen in einem randomisierten Design, dass eine zusätzliche Behandlung mit Diclofenac oder Manualtherapie oder die Kombination beider Verfahren nicht besser wirksam ist als eine Monotherapie mit Paracetamol. Fundamental belegen diese Ergebnisse, dass die Prognose von akuten Rückenschmerzen sehr gut ist. Dies mag erklären, warum zusätzliche therapeutische Interventionen keinen zusätzlichen Nutzen erbringen.

Die Studie kann allerdings nicht ohne weiteres auf deutsche Verhältnisse übertragen werden. In Deutschland gilt die Empfehlung, bei akuten Rückenschmerzen zunächst mit nichtsteroidalen Antirheumatika zu behandeln. Hoch dosiertes Paracetamol wird



Patienten mit Risiko [n]						
Manualtherapie + Diclofenac	60	30	12	7	7	0
Plazebo-Physiotherapie + Diclofenac	60	24	11	11	8	0
Manualtherapie + Diclofenac-Plazebo	59	28	13	8	5	0
Plazebo-Physiotherapie + Diclofenac-Plazebo	60	29	11	7	6	0

Abb. 1. Benötigte Zeit bis zur Schmerzfreiheit [nach Hancock MJ, et al. 2007]

in Deutschland wegen der möglichen hepatischen Nebenwirkungen und der relativ geringen therapeutischen Breite eher kritisch bewertet.

Dessen ungeachtet legen aber diese Ergebnisse nahe, dass es bei akuten Rückenschmerzen ausreichend ist, die Patienten zu instruieren, sich möglichst viel und früh zu bewegen, und dass die Gabe eines Schmerzmittels zunächst ausreichend ist.

Quelle

Hancock MJ, et al. Assessment of diclofenac or spinal manipulative therapy, or both, in addition to recommended first-line treatment for acute low back pain: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:1638–43.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener,
Essen

Kongresse, Symposien, Konferenzen

Fortgeschrittenes nichtkleinzelliges Lungenkarzinom

Überlebensvorteil durch zielgerichtete Therapien

Patienten mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) können heute in allen Therapielinien von zielgerichteten Therapien profitieren. Neben dem bereits seit 2005 zur Second-Line-Therapie zugelassenen oralen EGFR-Inhibitor Erlotinib (Tarceva®) steht für die First-Line-Therapie seit August 2007 der Angiogenese-Hemmer Bevacizumab (Avastin®) zur Verfügung. Ein Überblick über die aktuelle Datenlage und neue Entwicklungen wurde auf einem von der Firma Roche veranstalteten Satellitensymposium im Rahmen des 28. Deutschen Krebskongresses in Berlin im Februar 2008 gegeben.

Zulassungsrelevante Studien zur First-Line-Therapie

Grundlage der EU-Zulassung des monoklonalen VEGF-Antikörpers (vascular endothelial growth factor), der bei nicht vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (ohne vorwiegende Plattenepithel-Histologie) zusätzlich zu einer Platin-haltigen Chemotherapie gegeben wird, sind die Ergebnisse von zwei großen Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien.

In der Studie E4599 der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) lebten die zusätzlich zu Paclitaxel/Carboplatin mit Bevacizumab (15 mg/kg i. v., alle 3 Wochen, bis zum Progress) behandelten Patienten zwei Monate länger als diejenigen, die allein die in den USA übliche Kombination von Paclitaxel/Carboplatin erhalten hatten (12,3 vs. 10,3 Monate; $p=0,003$). Zugleich konnte das Überleben beim fortgeschrittenen NSCLC erstmals auf mehr als ein Jahr verlängert werden. Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde durch die zusätzliche Behandlung mit dem VEGF-Antikörper signifikant auf median 6,2 Monate verlängert (vs. 4,5 Monate unter alleiniger Chemotherapie; $p<0,001$); die Gesamtansprechrate stieg auf 35% (vs. 15%; $p<0,001$) [1].

In der Studie AVAIL (Avastin in lung), an der 1043 Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidiviertem NSCLC (Stadium IIIB/IV) teilnahmen, wurde Bevacizumab (7,5 mg/kg bzw. 15 mg/kg, alle 3 Wo-

chen, bis zum Progress) mit der in Europa häufig eingesetzten Kombination von Cisplatin/Gemcitabin kombiniert. Auch in dieser Phase-III-Studie führte die zusätzliche Gabe des VEGF-Antikörpers zu einer signifikanten Verlängerung des medianen PFS (7,5-mg-Dosis: 6,7 vs. 6,1 Monate; Hazard-Ratio 0,75; $p=0,002$) und einer deutlichen Verbesserung der Remissionsrate (7,5-mg-Dosis: 34% vs. 20%) [2]. Der Einfluss von Bevacizumab auf das Gesamtüberleben wird analysiert, sobald die Zahl der prospektiv definierten Ereignisse erreicht ist.

Aktuelle Entwicklungen in der Second-Line-Therapie

Die zunehmende Bedeutung der zielgerichteten Therapie bei vorbehandelten Patienten beruht vor allem auf dem guten Nutzen-Risiko-Profil des oralen EGFR-Inhibitors (epidermal growth factor receptor) Erlotinib, der in der zulassungsrelevanten Studie BR.21 das Gesamtüberleben ebenfalls um zwei Monate verlängerte (6,7 vs. 4,7 Monate; $p<0,001$) und die 1-Jahres-Überlebensrate auf 31% erhöhte, gegenüber 21% unter Best Supportive Care [3]. Bei im Vergleich zu herkömmlichen Chemotherapeutika besserer Verträglichkeit zeigte die zielgerichtete Therapie im historischen Vergleich damit eine ebenso hohe Effektivität wie die ebenfalls zur Second-Line-Therapie zugelassenen Zytostatika Docetaxel (Taxotere®) und Pemetrexed (Alimta®), die in

einer randomisierten Vergleichsstudie zu einem 1-Jahres-Überleben von 30% führten [4].

Ergänzt werden diese Studiendaten durch die Ergebnisse der Phase-III-Studie INTEREST (Iressa non-small-cell lung cancer trial evaluating response and survival against taxotere), in der bei 1466 Platin-vorbehandelten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC ein oraler Inhibitor der EGFR-Tyrosinkinase (EGFR-TKI, Gefitinib) erstmals direkt mit einem Chemotherapeutikum (Docetaxel) verglichen wurde. Mit Überlebenszeiten von median 7,6 Monaten (EGFR-TKI) und 8,0 Monaten (Taxan) erreichte die für den Nachweis der Nichtunterlegenheit des EGFR-Inhibitors konzipierte Studie den primären Endpunkt. Wie bei der Gesamtgruppe war die zielgerichtete Therapie auch bei den untersuchten Subgruppen mit ungünstigen Prognosefaktoren (männliches Geschlecht, Nicht-Adenokarzinom, Rauchen) der konventionellen Chemotherapie hinsichtlich der Effektivität nicht unterlegen [5, 6].

Quellen

Prof. Dr. med. Frank Griesinger, Oldenburg, Prof. Dr. med. Martin Wolf, Kassel, Prof. Dr. med. Michael Thomas, Heidelberg. Satellitensymposium „Diagnose Lungenkrebs – Was nun?“, veranstaltet von der Roche Pharma AG im Rahmen des 28. Deutschen Krebskongresses, Berlin, 21. Februar 2008.

1. Sandler A, et al. N Engl J Med 2006; 355:2542–50.
2. Manegold C, et al. J Clin Oncol 2007; ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. Vol 25, No 18S June 20 Suppl., 2007: Abstract # LBA7514.
3. Shepherd FA, et al. N Engl J Med 2005;353:123–32.
4. Hanna N, et al. J Clin Oncol 2004;22:1589–97.
5. Douillard JY, et al. J Thorac Oncol, WCLC 2007, Abstract # PRS-02.
6. Douillard JY, et al. Eur J Cancer, ECCO 2007, Abstract # 2LB.

Dr. Barbara Bornkessel,
Bremen

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Standardtherapie und neue Entwicklungen

Die Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen ist im Wesentlichen eine medikamentöse Behandlung. Für die Standardtherapie stehen heute eine Reihe von Substanzen zur Verfügung, die sowohl beim Morbus Crohn als auch bei der Colitis ulcerosa eingesetzt werden. Doch die Therapie dieser Erkrankungen sollte nicht nur schematisch durchgeführt, sondern individuell angepasst werden. Die Standardtherapie und neue Entwicklungen in der Therapie dieser Erkrankungen wurden im Rahmen der XII. Gastroenterologie-Seminarwoche Titisee im Februar 2008 vorgestellt.

Nach einer neueren Erhebung sind die Patientengruppen, die in Zentren behandelt werden, nicht repräsentativ für den Verlauf der Erkrankung im medizinischen Alltag. Insgesamt zeigten nur 20% der Patienten mit einem Morbus Crohn und 10% der Patienten mit einer Colitis ulcerosa einen chronisch aktiven Verlauf, 30% bei beiden Erkrankungen einen intermittierenden Verlauf mit Schüben in weiten Abständen und 50% der Crohn-Patienten bzw. 60% der Kolitis-Patienten einen initial aktiven und dann über Jahre blanden Verlauf.

Für die Therapie des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa wurden von der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten Leitlinien herausgegeben, die ein standardisiertes Vorgehen ermöglichen, wobei diese Empfehlungen jedoch oft individuell verändert und angepasst werden müssen.

Die gezielte individuelle Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen orientiert sich an folgenden Faktoren:

- Art der Diagnose: Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa
- Befallsmuster bzw. Lokalisation der Erkrankung
- Aktivität der Entzündung: leichter, mäßig schwerer oder schwerer Schub
- Aktuelles Erkrankungsstadium: akuter Schub oder Remission
- Erfolg bzw. Nebenwirkungen von bisher eingesetzten Substanzen

Therapie des Morbus Crohn

Bei leichten Fällen mit ileozökalen Lokalisation empfiehlt sich eine Therapie mit Mesalazin, wobei mindestens eine Dosis von 3 g/Tag gegeben wer-

den sollte. Bei fehlendem Ansprechen sollte nach 2 Wochen die Therapie umgestellt werden und zwar auf 3-mal 3 mg/Tag Budesonid (z. B. Entocort®). Mit dieser Behandlung kann in etwa 60% der Fälle eine Remission erreicht werden. Für Budesonid spricht, dass im Vergleich zu konventionellen Glucocorticoiden Steroid-assoziierte Nebenwirkungen deutlich seltener auftreten – bei fast gleicher Effektivität. Budesonid unterliegt einer hohen präsystemischen Elimination, die systemische Belastung ist gering.

Eine zusätzliche Gabe von Antibiotika ist nur dann indiziert, wenn infektiöse Komplikationen vermutet werden oder nachgewiesen sind. Spricht die Erkrankung nicht ausreichend auf Budesonid an, so ist eine Therapie mit systemischen Glucocorticoiden unumgänglich.

Bei einem schweren akuten Schub besteht immer die Indikation für ein systemisches Glucocorticoid und zwar in einer Standarddosis von 60 mg Prednisolon-Äquivalent/Tag oder 1 mg/kg Körpergewicht (KG) pro Tag für eine Woche. Dann sollte die Dosierung wöchentlich in 10-mg-Schritten reduziert werden bis zu einer Tagesdosis von 30 mg. Anschließend sollte die wöchentliche Reduktion in 5-mg-Schritten bis zu einer Tagesdosis von 10 mg erfolgen. Nach einer insgesamt 12-wöchigen Glucocorticoid-Therapie kann diese beendet werden. Mit einem solchen Vorgehen kann bei 70% der betroffenen Patienten eine Remission erreicht werden.

Bei Patienten mit häufigen Schüben empfiehlt sich zusätzlich zur Glucocorticoid-Therapie eine Behandlung mit Azathioprin (2–2,5 mg/kg KG; z. B. Imurek®) oder Mercaptopurin (1–1,5 mg/kg KG;

Puri-Nethol®). Die zusätzliche Gabe des Immunsuppressivums hat einen „Glucocorticoid-sparenden“ Effekt und bedeutet zugleich die Einleitung einer Rezidivprophylaxe. Wenn Azathioprin wegen Nebenwirkungen nicht vertragen wird, ist Methotrexat eine Alternative, beginnend mit einer Dosierung von 25 mg/Woche i. m. mit späterer Dosisreduktion auf 15 mg/Woche i. m. Die Methotrexat-Therapie erfordert immer die zusätzliche Gabe eines Folsäure-Präparats. Zu beachten ist, dass es 2 bis 3 Monate dauert, bis Azathioprin bzw. Methotrexat ihre Wirkung entfalten.

Wenn die Kombination aus Glucocorticoiden und Immunsuppressiva keine ausreichende Wirkung zeigt, sollte die Gabe eines gegen Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) gerichteten Antikörpers (Infliximab [Remicade®], Adalimumab [Humira®]) diskutiert werden. Der Wirkungsmechanismus der Anti-TNF- α -Antikörper ist weiterhin unklar. Für Infliximab wird ein Apoptose-induzierender Effekt diskutiert. Um die Infliximab-Wirkung zu erhalten, ist eine konkomitante Immunsuppression beispielsweise mit Azathioprin erforderlich. Das Dosisschema für Infliximab ist 5 mg/kg KG als Kurzinfusion in Woche 0, 2 und 6, danach eventuell eine Erhaltungstherapie mit der gleichen Dosis alle 8 Wochen. Adalimumab wird alle 2 Wochen s. c. appliziert, initial 160 mg, dann 80 mg und danach 40 mg.

Bei einem isolierten leichten Befall des Kolons sollte die Therapie ebenfalls mit Mesalazin begonnen werden. Eine Therapie mit Budesonid ist nur dann sinnvoll, wenn das proximale Kolon bis zur linken Flexur betroffen ist, da die Substanz das distale Kolon nicht erreicht. Bei mittelschwerem und schwerem Schub sind systemische Glucocorticoide unverzichtbar. Ist nur der obere Gastrointestinaltrakt bzw. der Dünndarm proximal des Ileums befallen, hat Mesalazin keinen Effekt, ebenso wenig Budesonid. Hier ist die primäre Gabe von Glucocorticoiden notwendig.

Von einem chronisch aktiven Morbus Crohn spricht man, wenn die Symptome über 6 Monate persistieren oder trotz Therapie rezidivieren. Bei einem Teil der Patienten besteht eine Steroid-Abhängigkeit, nämlich dann, wenn Glucocorticoide zur Aufrechterhaltung

einer stabilen Remission dauerhaft gegeben werden müssen und wenn zwei Versuche zur Dosisreduktion innerhalb von 6 Monaten ergebnislos waren. Wenn die Krankheitsaktivität auch durch hohe Glucocorticoid-Dosen nicht ausreichend beeinflusst werden kann, spricht man von Steroid-Refrakterität. Bei einem chronisch aktiven Morbus Crohn besteht immer die Indikation für Immunsuppressiva. Medikament der ersten Wahl ist Azathioprin, alternativ Mercaptopurin. Wenn diese Substanzen nicht gegeben werden können, ist Methotrexat die Alternative. Neuerdings wird beim chronisch aktiven Morbus Crohn auch die Gabe von Anti-TNF- α -Antikörpern propagiert bei einer langfristigen Ansprechrate von etwa 40%.

Bei der *Remissionserhaltung* ist eine Wirkung von Mesalazin bisher nicht eindeutig belegt. Nach der medikamentös induzierten Remission des ersten Schubs sollte die Therapie ganz abgesetzt werden. Ab dem dritten oder vierten Schub der Erkrankung sollte eine Rezidivprophylaxe mit einem Immunsuppressivum begonnen werden. In Einzelfällen kann auch die Gabe von Infliximab alle 8 Wochen diskutiert werden. Glucocorticoide sind zur Remissionstherapie nicht geeignet.

Ist nur das *distale Rektum* befallen, empfiehlt sich eine topische Therapie mit Mesalazin in Form von Suppositorien, Schäumen oder Klysmen. Als Alternative kommen topische Glucocorticoide in Betracht.

Gelenkmanifestationen sollten nicht mit nichtsteroidalen Antirheumatika behandelt werden. Diese sind bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen kontraindiziert, da sie einen neuen Schub auslösen können. Auch Cyclooxygenase-2-Inhibitoren sind nicht unproblematisch. Empfohlen werden primär systemische Glucocorticoide, eventuell Immunsuppressiva, außerdem Paracetamol und Metamizol.

Therapie der Colitis ulcerosa

Etwa 50 bis 60% der Patienten mit Colitis ulcerosa leiden an einer Prokto-sigmoiditis, etwa 20 bis 30% an einer linksseitigen Kolitis bis zur linken Flexur und nur etwa 15 bis 20% an einer subtotalen oder totalen Colitis ulcerosa.

Bei der *distalen Colitis ulcerosa* empfiehlt sich zunächst eine topische Therapie mit Suppositorien, Schaumpräparaten oder Klysmen, wobei Aminosalicylate wirksamer sind als Glucocorticoide. Suppositorien eignen sich natürlich nur bei ganz distaler Lokalisation. Klysmen, aber auch Schaumpräparate können noch die linke Flexur erreichen. Wenn eine solche lokale Therapie nicht zum Erfolg führt, empfiehlt sich eine orale Gabe von Aminosalicylaten, eventuell auch Glucocorticoiden.

Bei *ausgedehnter Colitis ulcerosa* mit *leichter bis mittlerer Aktivität* ist eine Therapie mit 3 g Mesalazin täglich oft erfolgreich. Da die Colitis ulcerosa im Rektum meist am stärksten ausgeprägt ist, empfiehlt sich eine Kombination von oralem Mesalazin mit topischem Mesalazin. Mit Mesalazin-Granulat und mit MMX-Mesalazin (Mezavant[®]) genügt eine einmalige Dosierung pro Tag. Wird mit Mesalazin keine ausreichende Wirkung erzielt oder kann diese Substanz wegen Unverträglichkeit nicht gegeben werden, so besteht die Indikation für Glucocorticoide in einer Dosierung von 1 mg/kg Prednisolon-Äquivalent, wobei die Dosis wie beim Morbus Crohn stufenweise reduziert werden sollte.

Bei *schwerem Schub* einer Colitis ulcerosa müssen systemische Glucocorticoide gegeben werden in einer Dosierung von 1 mg/kg Prednisolon-Äquivalent. Ob die gleichzeitige Gabe von Mesalazin einen zusätzlichen Effekt hat, ist nicht bewiesen. Beim *fulminanten Schub* sollten Glucocorticoide intravenös gegeben und auf mehrere Dosen am Tag verteilt werden. Hier besteht auch die Indikation für eine parenterale Ernährung. Auch wenn eine Wirkung nicht belegt ist, werden solche Patienten auch prophylaktisch mit Breitspektrumantibiotika behandelt.

Bei einer *Steroid-refraktären Colitis ulcerosa* kann durch eine Ciclosporin-Dauerinfusion (z. B. Sandimmun[®]) in einer Dosierung von 4 mg/kg Körpergewicht eine ansonsten notwendige Notfallkolektomie vermieden werden. Wenn diese Substanz jedoch spätestens nach einer Woche keine Wirkung zeigt, sollte Ciclosporin wieder abgesetzt werden. Bei Ansprechen erfolgt die Umsetzung auf orales Ciclosporin, wobei die Therapie anhand der Wirk-

stoffkonzentration im Plasma gesteuert wird. Da der Effekt von Ciclosporin rasch nachlässt, sollte frühzeitig mit einer Azathioprin-Behandlung begonnen werden. Bei zwei Drittel der Patienten, die primär auf Ciclosporin angesprochen haben, kann die Remission mit Azathioprin aufrechterhalten werden. Für Tacrolimus (Prograf[®]) konnte eine gleich gute Wirkung wie für Ciclosporin dokumentiert werden. Auch Infliximab kann bei der Steroid-refraktären Colitis ulcerosa mit Erfolg eingesetzt werden.

Bei *Steroid-Abhängigkeit* besteht wie beim Morbus Crohn die Indikation für eine immunsuppressive Therapie mit Azathioprin (2–2,5 mg/kg KG). Mit dieser Substanz kann bei etwa 50% der betroffenen Patienten die Glucocorticoid-Behandlung beendet werden.

Im Unterschied zum Morbus Crohn besteht bei der Colitis ulcerosa *immer* eine Indikation für eine *remissionserhaltende Therapie* mit Aminosalicylaten beispielsweise 1,5 mg Mesalazin. Die optimale Dauer der Rezidivprophylaxe ist bisher nicht bekannt. Als Mindestdauer gelten 2 Jahre. Bei distaler Kolitis sollte Mesalazin auch zur Erhaltungstherapie topisch gegeben werden. Nach neueren Studien dürfte Mesalazin auch eine prophylaktische Wirkung auf die Entstehung kolorektaler Karzinome haben, so dass eventuell auch eine lebenslange Dauertherapie mit dieser Substanz sinnvoll ist. Als Alternative zu Mesalazin in der Erhaltungstherapie der Colitis ulcerosa bietet sich nach den Ergebnissen neuerer Studien der apathogene *E. coli* Nissle an.

Neue Therapieansätze

In der Entwicklung sind zahlreiche neue Biologika und immunsuppressiv wirkende Substanzen. Die Wirkung von Wachstumshormonen und Wachstumsfaktoren ist bisher nicht eindeutig geklärt. Gleiches gilt für das Nebenwirkungsrisiko. Probiotika haben schon heute einen Stellenwert in der Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa. Auch die Gabe von Phosphatidylcholin zur Remissionsinduktion und Remissionserhaltung scheint wirksam zu sein. Zu den vielfältigen Therapiekonzepten, die zurzeit erprobt werden, gehören auch Liganden für den nukleären Gallensäurerezeptor, Thiazolidindione, Wurmeier und Zinkcarnosin.

Fazit

Bei einem leichten Schub des Morbus Crohn empfiehlt sich eine Therapie mit Mesalazin, bei fehlendem Ansprechen Budesonid. Schwere Schübe sollten mit einem systemischen Glucocorticoid in ausschleichender Dosierung behandelt werden. Bei häufigen Schüben oder bei Steroid-Refraktärität oder -Abhängigkeit ist eine immunsuppressive Therapie mit Azathioprin oder Mercaptopurin bzw. Methotrexat indiziert. Als Ultima Ratio kommen Anti-TNF- α -Antikörper zum Einsatz.

Auch bei einer Colitis ulcerosa mit leichter bis mittlerer Aktivität ist Mesalazin der Therapiestandard. Beim distalen Befall kann die Therapie topisch durchgeführt werden. Ein schwerer Schub erfordert eine systemische Glucocorticoidtherapie, beim fulminanten Schub sogar i. v. Bei Steroid-refraktärem bzw. -abhängigem Verlauf besteht die Indikation für eine immunsuppressive Therapie mit Azathioprin.

Zur Remissionserhaltung empfiehlt sich beim Morbus Crohn, allerdings nur bei rezidivierendem

Verlauf, eine immunsuppressive Therapie. Bei Colitis ulcerosa sollte immer eine remissionserhaltende Therapie mit Mesalazin durchgeführt werden.

Quelle

Prof. Dr. Wolfgang Kreisel, Freiburg, Prof. Dr. Jürgen Schölmerich, Regensburg. Vorträge im Rahmen der XII. Gastroenterologie-Seminarwoche (Falk-Seminar), Titisee, 19. Februar 2008.

Dr. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Chronische Hepatitis-B-Virus-Infektion**Die Therapie ist komplexer geworden**

Für die Therapie der chronischen Hepatitis-B-Virus(HBV)-Infektion stehen heute Interferon alfa, pegyliertes Interferon alfa, Nucleosid- und Nucleotidanaloga zur Verfügung. Bei der Indikationsstellung zu einer antiviralen Therapie und bei der Auswahl des Medikaments sind individuelle Kriterien zu berücksichtigen. Darüber hinaus müssen Vorteile und Kontraindikationen der einzelnen Substanzen in Betracht gezogen werden. Aktuelle Daten zur Therapie der chronischen HBV-Infektion wurden im Rahmen der XII. Gastroenterologie-Seminarwoche, Titisee, am 17. Februar 2008 präsentiert.

Die chronische HBV-Infektion stellt weltweit die häufigste chronische Infektionskrankheit dar und ist sogleich die häufigste Ursache für Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom. Hauptziel der Therapie dieser Erkrankung ist die Verhinderung der Progression zur Zirrhose und zum hepatozellulären Karzinom.

Die therapeutischen Möglichkeiten der chronischen HBV-Infektion haben sich in den letzten Jahren erheblich verbessert, wobei die Therapie zugleich komplexer geworden ist. Zugelassen in Deutschland sind zurzeit Interferon alfa (IntronA[®], Roferon[®]), pegyliertes Interferon alfa (Pegasys[®]), die Nucleosidanaloga Lamivudin (Zeffix[®]), Telbivudin (Sebivo[®]), Entecavir (Baraclude[®]) und das Nucleotidanalogen Adefovir (Hepsera[®]).

Indikation zur antiviralen Therapie

Von einer chronischen HBV-Infektion spricht man, wenn das HBsAg über mehr als 6 Monate nach der akuten Erkrankung nachweisbar ist. Dabei werden zwei Verlaufsformen der chronischen HBV-Infektion unterschieden, nämlich der asymptomatische („gesunde“) HBsAg-Träger und Patienten mit einer aktiven Hepatitis.

Die Indikation zur antiviralen Therapie sollte im Einzelfall sorgfältig geprüft werden. Dabei müssen neben der Klinik auch die Viruslast, die Transaminasen und/oder histologische Veränderungen berücksichtigt werden. Die aktuellen Leitlinien orientieren sich bei der Therapieindikation zunehmend an der Höhe der HBV-DNS. Eine Indikation für eine antivirale Therapie besteht bei HBV-DNS-Werten $> 10^3$ Kopien/ml und einer Alanin-Aminotransferase(ALT)-Erhöhung > 2 fach des oberen Normwerts oder bei histologischem Nachweis einer Entzündung oder Fibrose.

Die Bedeutung der Viruslast bei der Indikationsstellung für die Therapie ergibt sich aus einer Kohortenstudie, in der eine eindeutige Korrelation zwischen der Viruslast und der Leberzirrhose- bzw. dem Leberzellkarzinom-Risiko nachgewiesen werden konnte. Doch bei normalen oder nur geringgradig erhöhten Transaminasen ist eine antivirale Therapie auch bei hoher Viruslast nicht unbedingt indiziert, sondern nur dann, wenn sich bei der Leberbiopsie eine signifikante Entzündung oder Fibrose ergibt. Ansonsten ist eine Therapie sowohl bei Patienten mit HBeAg-positiver als auch HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion indiziert.

Differenzialtherapeutische Überlegungen**Interferon-Therapie**

Eine Therapie mit Interferon alfa ist primär insbesondere bei Patienten mit einer HBeAg-positiven chronischen

Tenofovir (Viread[®]): EU-Zulassung zur Therapie der chronischen Hepatitis-B-Virus(HBV)-Infektion

Am 23. April 2008 wurde das Nucleotidanalogen Tenofovir von der EMEA zur Behandlung der chronischen HBV-Infektion zugelassen.

Tenofovir ist bereits seit 2002 in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) zugelassen.

Red.

HBV-Infektion und deutlich erhöhten Transaminasen empfehlenswert. Der Wirkungsmechanismus von Interferon alfa ist bisher noch weitgehend unklar. In der Regel wird eine Dosis von 5 bis 10 Mio. I.E. 3-mal wöchentlich subkutan appliziert. Pegyliertes Interferon alfa muss nur 1-mal wöchentlich injiziert werden. Die Kombination von pegyliertem Interferon alfa mit einem Nucleos(t)idanalogen wie Lamivudin ist nicht wirksamer als eine Monotherapie und deshalb nicht empfehlenswert. Als Kontraindikationen für eine Interferon-Therapie gelten:

- Dekompensierte Leberzirrhose (Child B und C)
- Schwangerschaft
- Aktueller intravenöser Drogenkonsum
- Alkoholabusus
- Psychiatrische Erkrankungen
- Autoimmunerkrankungen
- Funktionierendes Nierentransplantat
- Schwere Allgemeinerkrankungen
- Leukozyten < 1 500/µl
- Thrombozyten < 50 000/µl
- Nicht adäquat therapierte Schilddrüsenfunktionsstörung
- Relativ: Diabetes mellitus, chronische Niereninsuffizienz

Die Therapie mit Interferon alfa ist mit einer Reihe potenzieller Nebenwirkungen assoziiert:

- Grippeähnlichem Syndrom (Fieber, Myalgien, Arthralgien, Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit)
- Lokalreaktion an der Einstichstelle
- Haarausfall
- Psychiatrischen Symptomen: Depression bis Suizid, Aggressivität
- Schlafstörungen
- Schilddrüsenfunktionsstörungen
- Leukopenie
- Thrombopenie

Therapie mit Nucleosid- und Nucleotidanaloga

Das erste Nucleosidanalogen, das zur Therapie der chronischen HBV-Infektion zugelassen wurde, war *Lamivudin*. Die Substanz sollte in einer täglichen Dosis von 100 mg/Tag oral gegeben werden, und die Therapie sollte bei HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion mindestens über 6 Monate nach anti-HBe-Serokonversion durchgeführt werden. Bei HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion empfiehlt

sich eine Langzeittherapie mit dieser Substanz bis mindestens 6 Monate nach HBV-DNS-Verlust. Das Problem der Lamivudin-Therapie ist die Entwicklung von resistenten HBV-Mutanten und zwar in einer Häufigkeit von 20% pro Therapiejahr.

Entecavir führt zu einer stärkeren Hemmung der HBV-Replikation als Lamivudin. Es wird in einer Dosis von 0,5 mg/Tag bei Therapie-naiven und in einer Dosis von 1 mg/Tag bei Lamivudin-resistenten Patienten eingesetzt. Resistenzen werden nur sehr selten beobachtet und liegen auch nach einer 3-jährigen Behandlung unter 1%.

Telbivudin zeigt ebenfalls eine stärkere Hemmung der HBV-Replikation als Lamivudin. Ein Nachteil ist die hohe Resistenzrate, wobei *Telbivudin* und *Lamivudin* eine Kreuzresistenz aufweisen. Die empfohlene Tagesdosis liegt bei 600 mg.

Adefovir wird in einer Dosis von täglich 10 mg oral gegeben. Bei dieser Dosierung sind nephrotoxische Nebenwirkungen selten. Im Vergleich zu *Lamivudin* treten deutlich seltener Resistenzen auf (8% nach 2 Jahren, 40% nach 3 Jahren). Eine Kreuzresistenz mit *Lamivudin* ist nicht beschrieben.

Kriterien für ein Therapieansprechen

Kriterien für ein Therapieansprechen sind HBV-DNS-Verlust, eine Normalisierung der Transaminasen und eine Besserung des histologischen Aktivitätsindex sowie eine HBeAg/anti-HBe-Serokonversion oder eine HBsAg/anti-HBs-Serokonversion.

Vorgehen bei Resistenzen

Die Vielzahl der heute zur Verfügung stehenden Substanzen führt unweigerlich zu einer Zunahme der viralen Resistenzen bei den behandelten Patienten. Unterschieden werden eine genotypische und eine phänotypische Resistenz. Eine *genotypische Resistenz* liegt dann vor, wenn im Virusgenom Mutationen nachgewiesen werden können, die mit einem Wirkungsverlust des entsprechenden Medikaments verbunden sind, ohne dass es unter der Behandlung zu einem Anstieg der Viruslast gekommen ist. Kommt es aufgrund einer solchen Mutation aber

zu einem Anstieg der HBV-DNS um mehr als 1 log-Stufe, so liegt eine *phänotypische Resistenz* vor, die immer mit einem klinischen Wirkungsverlust des Medikaments verbunden ist.

Von einer Resistenz ist die *primäre Unwirksamkeit* eines antiviralen Medikaments zu unterscheiden. Eine solche liegt dann vor, wenn nicht mindestens eine Reduktion der HBV-DNS um 1 log-Stufe nach 3-monatiger Therapie eingetreten ist.

Ein klinisch gutes Ansprechen kann dann angenommen werden, wenn es unter der Therapie zu einer kontinuierlichen Reduktion der HBV-DNS kommt und nach 6 Monaten, jedoch spätestens nach 9 bis 12 Monaten die HBV-DNS nicht mehr nachweisbar ist.

Von einem *Relaps* spricht man, wenn die Erkrankung zunächst auf die Interferon-Therapie gut angesprochen hat und eventuell auch ein Verlust des HBeAg eingetreten ist, es aber nach Beendigung der 48-wöchigen Interferon-Therapie zu einem erneuten Anstieg der HBV-DNS und eventuell zu einer Re-Serokonversion mit Wiederauftreten des HBeAg kommt. Auch unter einer Therapie mit Nucleos(t)idanaloga kann es bei HBeAg-positiven Patienten zu einem Relaps kommen. Hatte die Therapie zunächst zu einem Verlust des HBeAg geführt, so sollte die Therapie mit derselben Substanz über 6 bis 12 Monate weitergeführt werden.

Nach Einleitung einer antiviralen Therapie sollte die HBV-DNS alle 3 Monate bis zur Suppression unter die Nachweisbarkeitsgrenze quantifiziert werden.

Bei HBV-DNS-Persistenz mit Werten von > 10³ Kopien/ml nach einem Jahr Therapie, sollte die Therapie umgestellt werden. Von einem primären Therapieversagen kann man ausgehen, wenn die HBV-DNS nach 3 Monaten um < 1 log-Stufe abgefallen ist. Ein Anstieg der Virusmenge um > 1 log-Stufe nach einem initialen Abfall spricht für eine Resistenzentwicklung und erfordert eine Therapieumstellung, wobei eine direkte Bestimmung der Resistenz-assoziierten Mutation in der Praxis nicht notwendig ist.

Bei einem primären Therapieversagen sollte nicht weiter mit der gleichen Substanz therapiert werden, sondern es empfiehlt sich frühzeitig die Umstellung auf ein anderes antiviral

wirksames Medikament, wobei Kreuzresistenzen vermieden werden sollten. Kommt es zur Resistenzentwicklung unter der Therapie, so empfiehlt sich keine Umstellung im Sinn einer sequenziellen Monotherapie, sondern die zusätzliche Gabe eines Medikaments ohne Kreuzresistenz, um nicht Resistenzen gegenüber verschiedenen Substanzen zu selektionieren. So reduziert bei einer Lamivudin-Resistenz die Zugabe von Adefovir zu Lamivudin das Risiko für das Auftreten einer Adefovir-Resistenz. Sollte ein Wechsel eines antiviralen Medikaments notwendig sein, empfiehlt sich grundsätzlich ein Austausch eines Nucleosids gegen ein Nucleotid und umgekehrt.

Fazit

Für die Therapieindikation der chronischen HBV-Infektion hat die Viruslast neben der Höhe der Transaminasen und/oder den histologischen Veränderungen eine wichtige Bedeutung. Für die Therapie stehen heute Interferon alfa, pegyliertes Interferon alfa, Nucleosid- und Nucleotidanaloga zur Verfügung. In der Erstlinientherapie sind Kombinationstherapien bisher nicht indiziert. Die Nucleosid- und Nucleotidanaloga unterscheiden sich bezüglich Wirksamkeit und Resistenzverhalten. Um ein fehlendes Ansprechen oder das Auftreten einer Resistenz frühzeitig zu erkennen, empfiehlt

sich die regelmäßige Kontrolle der HBV-DNS-Werte. Im Fall einer Resistenzentwicklung sollte eine Kombination aus Nucleosid- und Nucleotidanaloga eingesetzt werden.

Quelle

Prof. Dr. Robert Thimme, Freiburg, Prof. Dr. Christian Trautwein, Aachen. Vorträge im Rahmen der XII. Gastroenterologie-Seminarwoche (Falk-Seminar), Titisee, 17. Februar 2008.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Arzneimitteltherapie

Unabhängige Informationen zur Pharmakotherapie

Herausgeber

Prof. Dr. Hans Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. Dr. h. c. Kurt Kochsiek, Würzburg
Prof. Dr. Dr. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt
Prof. Dr. Jürgen Schölmerich, Regensburg
Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg

Redaktion

Dr. Annemarie Musch (verantwortlich)
Dr. Heike Oberpichler-Schwenk
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Regelmäßige Textbeilage

Neue Arzneimittel (nur für Abonnenten)

Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -290
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

Anzeigen

Anzeigenleitung: Kornelia Wind (verantwortlich)
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -252
Objektbetreuung: Karin Hoffmann
Tel.: (07 11) 25 82-242, Fax: -294
E-Mail: khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Anzeigenberatung: Dr. Axel Sobek
Kurt-Schumacher Str. 54, 50374 Erfstadt
Tel.: (0 22 35) 77 07-54, Fax: -53
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 26 vom 1. 10. 2007

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -390
E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich. Preis im Abonnement jährlich € 56,40. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 36,60. Einzelheft € 8,-. Alle Preise zuzüglich Versandkosten (Inland € 15,- Ausland € 31,80). Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein.

Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Jede Verwertung außerhalb der durch das Urheberrecht festgelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig. Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Re-

daktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Hinweis

Wie jede Wissenschaft sind Medizin und Pharmazie ständigen Entwicklungen unterworfen. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Herausgeber, Autoren und Redaktion sehr sorgfältig darauf geachtet haben, dass diese Angaben dem aktuellen Wissenstand entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenenfalls durch Konsultation von Spezialisten festzustellen, ob die Empfehlung für Dosierungen und die Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abweichen. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.



© 2008 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart.
Printed in Germany

ISSN 0723-6913

LA-MED geprüft 2006

Druck und buchbinderische Verarbeitung

W. Kohlhammer Druckerei GmbH & Co. KG, Augsburg
Straße 722, 70329 Stuttgart